

LEBERTUMOREN IM KINDESALTER

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät

der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

ROLAND FELLER

aus Rastenberg/Thür.

MAINZ 1965

Dekan: Professor Dr. K. Thomsen
Referent: Professor Dr.med. F. Graser
Korreferent: Professor Dr.med. U. Köttgen
Tag der mündl.Prüfung: 2. Februar 1965

Gesamtherstellung: Ditters Bürodienst Mainz

DISPOSITION

- I. Einleitung: Die primären Lebertumoren im Rahmen der Tumorerkrankungen in der Kinderheilkunde
- II. Statistische Auswertung der bisher in der Weltliteratur veröffentlichten Beiträge über benigne und maligne Lebertumoren bei Neugeborenen, Säuglingen, Kleinkindern und Kindern und ihre klinische Bedeutung
 - A. Einteilung der primären Lebertumoren
 - a) Benigne Lebertumoren
 - b) Maligne Lebertumoren
 - B. Symptome der primären Tumorerkrankungen der Leber - ihre Diagnose und Differentialdiagnose
 - C. Verlauf der Tumorerkrankungen - ihre Therapie und Prognose
- III. Bericht über 5 Fälle von Lebertumoren in den letzten 10 Jahren aus der Kinderklinik der Universität Mainz
- IV. Die Ätiologie und Pathogenese der primären Lebertumoren unter besonderer Berücksichtigung der Fälle mit Lebercirrhose
- V. Zusammenfassung
- VI. Literaturverzeichnis



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554405_0073

1. EINLEITUNG

In der Universitäts-Kinderklinik Mainz wurden in den letzten zehn Jahren 6 Kinder mit primären Geschwülsten der Leber und der Gallengänge diagnostisch erfaßt. Bei der klinischen Untersuchung und Behandlung dieser Patienten wurde eine Reihe von Fragen aufgeworfen, die dann zu einer eingehenden Auseinandersetzung mit der Problematik der kindlichen Lebertumoren auf Grund eines ausführlichen Literaturstudiums führten. Vor allem interessierten die Häufigkeit der primären malignen Lebergeschwülste im Kindesalter, die wichtigsten diagnostischen bzw. differentialdiagnostischen Gesichtspunkte, die Möglichkeiten der Therapie, sowie die Kenntnisse bzw. Hypothesen zur Ätiologie und Pathogenese dieser Tumoren.

Da in den letzten Jahren immer häufiger die Frage diskutiert wird, ob es eine echte Zunahme der malignen Tumoren im Kindesalter gibt und die Geschwulsterkrankungen in neuerer Zeit das Interesse des Pädiaters weit mehr in Anspruch nehmen als dies früher der Fall war, dürfte die Themenstellung unter diesem Gesichtspunkt ebenfalls gerechtfertigt und von Interesse sein, zumal keine ausführlichere Arbeit vorliegt, die sich mit der Gesamtheit der primären Lebertumoren im Kindesalter und ihrer statistischen Auswertung befaßt. Lediglich R. Schmöger (202) gibt 1961 in seinem Beitrag einen Überblick über das Vorkommen verschiedener Lebergeschwülste des Kindesalters. Die Todesursachenstatistiken der letzten Jahrzehnte kennzeichnen die Ernsthaftigkeit der kindlichen Geschwulstleiden. So berichtet MacGregor (85) 1954 aus Schottland anhand statistischer Erhebungen über die Todesursachen im Kindesalter bis zum 15. Lebensjahr, daß dort die malignen Tumoren einschließlich der Leukämien um 75% gestiegen seien. Vom Autor wird nicht nur eine relative, sondern auch eine reale Zunahme der malignen Tumoren angenommen. Die folgenden Vergleichszahlen aus den Jahren 1930-34 und 1950-54 bilden die Grundlage für diese Annahme:

	<u>1930-34</u>	<u>1950-54</u>
Alle Todesursachen:	62 020	20 928
Tumoren:	242 = 0,39%	425 = 2,03%

Ähnlich berichtet Rosenfield (196a) vom Staate Minnesota, wo im Jahre 1952 die malignen Geschwülste nach den Unfällen die zweite Stelle in der Todesursachenstatistik für die Altersgruppe von 1-20 Jahren einnehmen. Handy und Goldberg (97b) geben für den Staat New York sogar einen Satz von 9,6 - 12,6 pro Zehntausend der Gesamtbevölkerung für krebserkrankte Kinder

bis zum 14. Lebensjahr für die Jahre 1942-1953 an. Von England und Wales berichten MacAulay und Steward (140 b) anhand statistischer Untersuchungen aus dem Jahre 1953 über die Todesursachen bei Kindern bis zum Alter von 14 Jahren, wobei das erste Lebensjahr ausgelassen wurde, daß hier die malignen Geschwülste die erste Stelle unter den Todesursachen einnehmen. Das Statistische Bundesamt in Wiesbaden gibt für das Jahr 1953 für das Alter von 0-15 Jahren eine Häufigkeit an Krebs und anderen bösartigen Neubildungen von 0,28 auf tausend Lebende an. Im Jahre 1957 starben nach Meldung dieses Amtes 743 Kinder bis zum Alter von 15 Jahren im gesamten Bundesgebiet an bösartigen Geschwülsten. Eine echte Zunahme der Tumoren wird auch von E.F.Huth (116) angenommen. Für die Bundesrepublik führt er folgende Zahlen für Kinder, die in den Jahren 1949 - 1954 an malignen Tumoren verstarben, auf:

<u>1949</u>	<u>1950</u>	<u>1951</u>	<u>1952</u>	<u>1953</u>	<u>1954</u>
176	142	500	511	515	516

Der Autor betont, daß heute in der Bundesrepublik Deutschland jährlich 1000 Kinder an malignen Erkrankungen sterben. Die Leukosen werden dabei mitgerechnet. Pack und Ariel (172 a) haben an einem größeren Obduktionsgut von Kindern, die bis zum 4. Lebensjahr verstarben, in etwa 3% maligne Tumoren festgestellt. Essbach (66) hingegen fand bei 4000 Kinderobduktionen nur einen Anteil von einem Prozent an malignen Tumoren. Man beachte, daß bei allen diesen Angaben immer nur Todesursachenstatistiken verwandt wurden, die die neueren Erfolge in der Behandlung der Infektionskrankheiten und der Gedeihstörungen bei Neugeborenen und Säuglingen nicht gebührend berücksichtigen können, sondern nur Vergleichszahlen aus dem Obduktionsgut heranziehen, was zweifelsohne eine Verschiebung ergab, die die Geschwulstleiden weit mehr in den Vordergrund treten läßt.

Auch E.F.Huth (116) meint, die malignen Tumoren würden in den Kulturstaa-
ten die 2. Stelle der Todesursachen im Kindesalter einnehmen⁺ (außer Carcinomen und Sarkomen werden die Leukämien und die Lymphogranulomatose dazuge-
rechnet), weil die Infektionskrankheiten nicht mehr wie früher, abgesehen vom ersten Lebensjahr, erhebliche Opfer fordern. Trotzdem glaubt der Autor, wie bereits erwähnt, an eine echte Zunahme dieser Leiden. Letzthin darf

⁺ dabei wurde folgende Gliederung der Todesursachen vorgenommen:
1. Verkehrsunfälle, 2. bösartige Tumoren, 3. Infektionskrankheiten,
4. alle sonstigen Erkrankungen, die zum Tode führten.

nicht vergessen werden, daß in den zivilisierten Ländern die Kinderkliniken in den letzten Jahrzehnten immer größere Bedeutung erlangt haben, was zu einem ständigen Anwachsen der Anzahl der zu betreuenden Patienten geführt hat und auch weit mehr schwer erkrankte Kinder in die Kliniken führt, die man früher von vornherein aufgegeben hatte. Essbach (66) lehnt auf Grund einer Überprüfung seines Sektionsgutes eine echte Zunahme der Geschwulstleiden für das Kindesalter ab. Nach Angaben der meisten Autoren besteht allerdings kein Zweifel über die Zunahme der malignen Geschwulstleiden im Kinderobduktionsgut und damit auch in der Todesursachenstatistik. Wie weit aber ein vermehrtes Auftreten und somit eine reale Zunahme dieser Erkrankungen vorliegt, läßt sich auf Grund zu kurzer Beobachtungszeiten und der Fehler, die den vergleichenden Statistiken z.T. anhaften, heute noch nicht mit Sicherheit sagen. Für die primären Lebergeschwülste können diesbezüglich aus den gleichen Gründen keine Aussagen gemacht werden.

Die besondere Problematik der Geschwulstleiden im Kindesalter liegt nicht allein in dem auffallend rapiden Verlauf dieser Erkrankungen und in der Tatsache, daß sie häufig über längere Zeit weitgehend symptomlos verlaufen, bis dann der Tumor schon ein gewaltiges Größenausmaß erreicht hat, sondern ebenso darin, daß meist bei Kindern überhaupt nicht an ein Geschwulstleiden gedacht wird. Die Lebertumoren, sowohl die gutartigen als auch die bösartigen, spielen gegenüber den anderen Geschwulstleiden in der Kinderheilkunde wohl zahlenmäßig eine untergeordnete Rolle, wie man aber allen kasuistischen Beiträgen der Weltliteratur entnehmen kann, stellen sie immer ein ernstes ärztliches Problem dar. Auch sind sie bei der Differentialdiagnose abdomineller Erkrankungen, besonders dann, wenn schon an ein Tumorleiden gedacht werden muß (z.B. Wilms Tumoren, Leukosen und allen übrigen Abdominaltumoren), in Erwägung zu ziehen.

Aussagen über die Häufigkeit von Lebertumoren in bezug zu anderen Erkrankungen bei Säuglingen, Kleinkindern und Kindern oder auf ein größeres Sektionsgut bezogen, sind nur selten zu finden. Steiner (212) berichtet 1938 über 144 Fälle von primären Lebercarcinomen bei 65.501 Kinder- und Erwachsenenobduktionen; das sind 0,219%. Für Asien und Afrika nennt er die Zahl von 1,05% für primäre Lebercarcinome. Die Angaben über die Häufigkeit des primären Lebercarcinoms aus dem gesamten Kranken- und Obduktionsgut schwanken erheblich. So geben Andriotakes und Cambylafka (7) ein Vorkommen von 0,28 bis 2,8% nach verschiedenen Statistiken an. Doch soll auf diese Probleme an anderer Stelle noch ausführlicher eingegangen werden. Genauere Aussagen über das Vorkommen von Lebergeschwülsten anhand eines

größeren Krankengutes werden lediglich von Packard u. Palmer (173) gemacht, die bei 126 000 behandelten Kindern in ihrer Klinik 9 primäre Lebertumoren fanden. Das wären rund 0,0075%, davon waren 5 Carcinome, 1 Sarkom, 2 Hamartome und eine Cyste der Leber diagnostiziert worden. Einen etwaigen Überblick, welchen Raum die malignen Lebertumoren gegenüber den anderen Geschwülsten im Kindesalter einnehmen, zeigen die Angaben der Autorin Schweisguth (203 b), welche unter 826 malignen Geschwülsten die Leber 5 mal (das sind 0,6%) betroffen fand, während im gleichen Untersuchungsgut die Niere 135 mal und die Knochen 133 mal betroffen waren. Fischer (69) äußert sich 1956 auf Grund seines pathologisch-anatomischen Untersuchungsgutes über die angeborenen Geschwülste zu diesem Punkt abweichend von den meisten anderen Autoren wie folgt: "Die Verteilung der angeborenen malignen Geschwülste auf die einzelnen Organe ist grundverschieden bei den epithelialen Geschwülsten gegenüber den mesenchymalen. Am häufigsten finde ich die vom Neuroektoderm ausgehenden Tumoren mit Sitz im Nebennierenmark (17) oder im Grenzstrang des Sympathicus (6), also 23 von 73 Fällen. An zweiter Stelle folgen mit 22 Fällen Epitheltumoren der Leber, alsdann mit gleicher Häufigkeit die Nieren- und Harnblasentumoren..."

Wir fanden in der uns zugängigen Weltliteratur 284 Fälle von primären Lebertumoren in der Altersgruppe von 0-15 Jahren erwähnt, deren Auswertung schon gewisse Aufschlüsse über die Verteilung auf die einzelnen Altersgruppen und das häufigere In-Erscheinung-Treten der malignen Tumoren und andere Schlußfolgerungen zulassen. Eine Analyse dieser 284 Fälle und der eigenen 5 Fälle von primären Lebergeschwülsten unter den eingangs genannten Gesichtspunkten bildet die Grundlage dieser Arbeit.

II. STATISTISCHE AUSWERTUNG DER BISHER IN DER WELTLITERATUR VERÖFFENTLICHTEN BEITRÄGE ÜBER BENIGNE UND MALIGN E LEBER- TUMOREN BEI NEUGEBORENE N, SÄUGLINGEN, KLEINKINDERN UND KINDERN UND IHRE KLINISCHE BEDEUTUNG

A. Einteilung der primären Lebertumoren (Tab.1)

Die Klassifikation der primären Lebertumoren stößt offenbar immer wieder auf Schwierigkeiten, da oft eine Vielzahl von makroskopischen und mikroskopischen Charakteristika vorliegt und hinzukommt, daß das klinische Verhalten nicht immer mit den mikroskopischen Befunden übereinstimmt. So ist es verständlich, wenn von den verschiedensten Autoren auch in neuerer Zeit (Ewing 1922, Herxheimer 1930, v. Albertini 1955, Edmonson 1956, Kaufmann-Staemmler 1958, Clathworthy, Boles u. Newton 1960) immer wieder neue Einteilungen der primären Lebertumoren vorgeschlagen werden, wobei ein Teil der Autoren mehr Wert auf die klinischen Erscheinungen legt, während andere die pathologisch-anatomischen Charakteristika in den Vordergrund stellen. In der Tat kann aber nur die pathologische Histologie unter Berücksichtigung des Muttergewebes der primären Lebergeschwulst heute die beste Grundlage für eine sinnvolle Klassifikation der primären Lebertumoren bilden, so wie es v. Albertini (3) 1955 in seinem Werk "Histologische Geschwulstdiagnostik" vorschlägt. Will man dabei gleichzeitig das Interesse des Klinikers berücksichtigen, so empfiehlt es sich lediglich, die Unterscheidung der zwei großen Gruppen "benigne" und "maligne" Tumoren hervorzuheben, dabei aber die histologisch-pathologischen Grundlagen nicht zu vernachlässigen. Legen wir also von Albertini's Einteilung zugrunde, unter Berücksichtigung des klinischen Interesses, und rechnen zu den gutartigen Tumoren, besonders aus klinisch-differentialdiagnostischen Gründen, noch die Leber- und Gallengangscysten hinzu, die aber v. Albertini in seiner geschwulstdiagnostischen Klassifikation verständlicherweise unberücksichtigt ließ, so kommen wir zu der folgenden Einteilung der primären Lebertumoren:

Tabelle 1:

a) Benigne Lebertumoren	b) Maligne Lebertumoren
1. Hämangiom simplex	1. Sarkome (Hämangioendotheliome) der Leber
2. Leberzelladenom	2. Leberzellkarzinome
3. Mischtumoren	3. Gallengangs- karzinome
4. Gallengangsadenom	
5. a. Zysten der Leber	4. Sarkoma botryoides
b. Gallengangszysten	

(Anmerkung zu Tabelle 1):

Zu den nichtepithelialen Tumoren gehören die unter a) 1 (als benigne Form) und die unter b) 1 + 4 (als maligne Form) genannten, während die unter a) 2 + 4 (als gutartige Form) und die von b) 2 + 3 (als bösartige Form) zu den epithelialen Tumoren der Leber zählen.

Benigne Lebertumoren:

Auffällig scheint bei der Durchsicht der zur Veröffentlichung gelangten Fälle von Lebertumoren, wie gering dabei die Anzahl der benignen Lebergeschwülste ist. Unter den hier gesammelten 284 Fällen sind es 57 Fälle von benignen gegenüber einer Zahl von 227 malignen Lebergeschwülsten, das entspricht dem Verhältnis von 1 : 4.

Allerdings muß betont werden, daß die benignen Tumoren häufiger vorkommen, als man es nach Aussage der Literatur vermuten könnte, da sie kaum Beschwerden verursachen und nur gelegentlich als Zufallsbefund bei anderen Untersuchungen erfaßt werden. Nur die seltenen Fälle, bei denen auffällige Krankheitssymptome oder schwerwiegende Krankheitsentwicklungen zu verzeichnen sind, sind im Schrifttum zu finden.

Leider gibt es dazu in der Literatur keine sachlichen Angaben. Eindrucksvoll ist die Tatsache, daß diese benignen Tumoren gerade bei Neugeborenen und Säuglingen eine besonders starke Wachstumstendenz zu zeigen scheinen und ganz besonders im Neugeborenen- und Säuglingsalter gefunden werden. So ereigneten sich von den 57 Fällen 51 unter dem Alter von 2 1/2 Jahren, wovon die überwiegende Mehrheit wiederum unter dem Alter von einem Jahr in Erscheinung trat.

In der weit größeren Mehrzahl sind die epithelialen Lebertumoren zu finden. Als nicht-epitheliale Geschwülste kommen die viel selteneren Gefäßgeschwülste (und Sarkome) vor. Bei den nicht-epithelialen gutartigen Neubildungen kann nur das kavernöse Hämangiom genannt werden. Die Frage, ob es sich dabei um echte Geschwülste handelt oder am Hamartien bzw. Hamartome ohne Geschwulstcharakter, wird von den meisten Autoren heute dahingehend beantwortet, daß doch eine echte Geschwulstbildung anzunehmen sei (v. Albertini (3), Popper-Schäfer (183)), während L.H.Kettler (122b) 1958 nur von einer Ähnlichkeit dieser Gebilde mit einer Geschwulst spricht.

Hämangioma simplex cavernosum (= Kavernom, Hamartom) (Tab.2):
Durch den Pathologen E.Albrecht (4) wurde im Jahre 1904 der Begriff "Hamartom" geprägt und gleichzeitig definiert. Albrecht (4) sprach von "geschwulst-

artigen Fehlbildungen", welche eine abnorme Mischung von normalen Bildungsbestandteilen zeigen, wobei es zu abnormen Veränderungen der Menge, der Anordnung oder im Grad der Ausbildung oder gleichzeitig in allen diesen drei Richtungen komme. Die Grundlage dafür bildet die Hamartie, eine Gewebsmißbildung, die den Übergang zum Hamartom und somit zum selbständigen geschwulstförmigen Wachstum bilden kann. Popper und Schäfer (183) sprechen von tumorähnlichen Fehlbildungen der Leber, die durch Störungen der Formungsfaktoren in der Leberentwicklung, welche durch einen wechselseitigen formenden Einfluß des Mesenchyms, der entodermalen und eventuell auch der mesodermalen Gewebe zu dem gleichförmigen Wachstum und Leberaufbau führen und auch abartig aufgebaute Gebilde entstehen lassen können, die Hamartome, die eine Stellung zwischen Tumor und Mißbildung einnehmen, aber manchmal doch Tumoreigenschaften besitzen, dann jedoch nur begrenztes Tumorstadium zeigen und nur selten zur Entartung führen. Die Leberhamartome bestehen aus Blutgefäßen oder Gallengängen oder aus diesen beiden, wobei Leber- und Zwischengewebe immer an ihrem Aufbau mit beteiligt sind.

Dieses Hämangioma simplex cavernosum kommt recht häufig vor, aber nur wenige dieser Gebilde erlangen klinische Bedeutung. Sie werden dementsprechend öfter, besonders bei Erwachsenen, als Nebenerfindung bei Operationen und Obduktionen verzeichnet. Jene Fälle, die klinisch in Erscheinung treten, sind die Tumoren, die raumfordernde Prozesse darstellen und nur uncharakteristische Symptome zeigen. Meist fällt der Mutter des Kindes das aufgetriebene Abdomen auf, was schließlich zum Aufsuchen eines Arztes führt. Oft ist dann im Abdomen des jungen Patienten eine größere Masse zu tasten, welche nicht immer nur den rechten Abdominalbereich einnehmen muß, da es auch gestielte Formen von Hamartomen gibt, wie sie von Rewell (191) 1957, Winters (246) 1954 und Maier (141) 1955 beschrieben worden sind. Verstärkte subjektive Beschwerden wie Völlegefühl, Schmerzen, Magen-Darmbeschwerden mit höheren Temperaturen, erhöhter Leukozytenzahl und Beschleunigung der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit sind vorwiegend bei regressiven Veränderungen wie Stieldrehung, Zirkulationsstörungen und Entzündungen zu finden. In selteneren Fällen kann es auch zu Atemstörungen kommen, wenn der Tumor das Zwerchfell nach oben verdrängt. Ein derartiger Fall wurde z.B. von J.G.Hendrick (101) 1943 beobachtet; es handelte sich dabei um ein 51 Stunden altes Neugeborenes. Am häufigsten aber ist ein anfangs symptomarmer Verlauf, bei dem nur das Abdomen eine Schwellung zeigt und eine feste, massive Masse palpirt werden kann. Für eine er-

folgreiche Therapie ist eine rechtzeitige Diagnose die wichtigste Voraussetzung. Es ist noch nicht bewiesen, ob es nicht zu einer malignen Entartung dieser gutartigen Bildungen kommen kann. Albertini (3) weist darauf hin und meint, eine enge Beziehung zum Hämangioendotheliom sei fast anzunehmen, indem dieses als eine bösartige Variante zum cavernösen Hämangiom gesehen werden kann. Auch kann leicht eine tödliche Blutung durch Ruptur des Tumors eintreten, was durch ein rasches operatives Eingreifen vielleicht noch verhindert werden kann. Essbach (66) beschreibt einen solchen Fall eines 4 Tage alten männlichen Neugeborenen, wo die Kapselruptur eines cavernösen Riesenhamangioms des rechten Leberlappens zu einer tödlichen Blutung in die Bauchhöhle führte. Soweit die 17 von uns gesammelten Fälle eine statistische Auswertung überhaupt zulassen, kann man sagen, daß weder eine Geschlechtsdisposition noch eine Bevorzugung der Lokalisation in der Leber festzustellen ist (siehe auch Tabelle 2). Von diesen Fällen ereigneten sich 8 bei Knaben und 6 bei Mädchen, während in 3 Fällen kein Geschlecht angegeben war. In 5 Fällen war der Tumor vom rechten Leberlappen und in 4 vom linken Leberlappen ausgegangen. In den übrigen Fällen befand sich auf beiden Lappen Tumorgewebe oder aber die Geschwulst hatte einen zentralen Sitz. Bis zum Alter von einem halben Jahr waren von den 17 Fällen 15 in Erscheinung getreten. Der von P.Salomone (199) 1953 beschriebene Fall betraf ein 2 Jahre altes Mädchen und nur der von W.Maier (141) 1955 beschriebene Fall mit einem gestielten Hamartom ereignete sich bei einem älteren Kind, einem Knaben von 13 Jahren. Lediglich bei 5 Kindern konnte eine Heilung erzielt werden. Es sei jedoch betont - jene Kinder, die verstarben, waren sehr junge Säuglinge, welche entweder dem operativen Eingriff nach kurzer Zeit erlagen, oder es konnte erst durch die Sektion die Diagnose geklärt werden, da man vorher nicht an einen Tumor gedacht hatte. 4 der geheilten Kinder wurden durch operatives Eingreifen gerettet und in einem Fall, der sich bei einem 3 Monate alten weiblichen Säugling ereignete (Tabelle 2, Fall Nr.9), wurde wegen eines diffusen Befalls der Leber eine Strahlentherapie durchgeführt. Das Kind war nach 4 1/2 Jahren wohlauf und erschien völlig gesund. - Punktionen dieser Geschwülste können schwere tödliche Blutungen verursachen und sollten nur während der Operation, also unter Sicht des Auges durchgeführt werden, bzw. dann, wenn der Chirurg bereit ist, sofort anschließend die Resektion des betroffenen Leberlappens vorzunehmen. Die gutartigen epithelialen Lebertumoren (Hämangiome, Kavernome, Hamartome) sollten wegen der günstigen therapeutischen Aussichten möglichst frühzeitig diagnostiziert und einer adikalen Operation zugeführt werden. Jene Fälle, die als inoperabel bezeichnet werden müssen, weil die Leber diffus befallen ist oder die Ge-

schwulst einen zentralen Sitz hat, sollten mit Röntgenstrahlen behandelt werden, denn nur eine rechtzeitige und fachgerechte Therapie vermag nach den vorliegenden Erfahrungen zum Erfolg zu führen. Die unbehandelten, beschwerdeverursachenden cavernösen Hämangiome haben früher oder später den Tod des erkrankten Kindes zur Folge.

Es gibt keinen Zweifel darüber, daß die nicht-epithelialen gutartigen Lebertumoren angeboren sein können, denn unter den 17 hier erörterten Fällen (siehe auch Tabelle 2) ist das jüngste Kind 51 Stunden alt, 2 Säuglinge sind 3 Tage alt, je einer 4 und 10 Tage und 2 der Kinder sind 7 und 10 Wochen alt. Die Entstehung in utero ist dadurch eindeutig dokumentiert. Eine noch ungeklärte Frage ist, ob diese Geschwülste, die zwischen Mißbildung und echten Tumoren zu stehen scheinen, nicht überhaupt immer als angeborene Fehlbildungen, die früher oder später eine Entwicklung zum Tumor hin durchmachen können und nur z.T. als raumfordernde Prozesse klinische Bedeutung erlangen, zu werten sind. Doch sind im bisherigen Schrifttum für diese Annahme keine eindeutigen Anhaltspunkte zu finden.

Tabelle 2: Hämangioma cavernosum (Hämangiom = Kavernom = Hamartom)

Fall Nr.	Autor und Jahr	Alter	Geschl.	Lokalisation	Tumor	Prognose (Ausgang)
1	1948, Hendrick (101)	Neugeb. 51 Std.	m	Leberunterfl.	Hämangiom d. Leber	Exitus i. Alter v. 55 1/2 Std.
2	1932, Edalid, Florencio (62)	3 Tage	m	li.	Angioma cavernosa	kurz nach Laparotomie Exitus
3	1940, Stohoziani (215)	3 Tage	-	li.	Hämangiom d. Leber	Exitus d. Blutung b. Operation
4	1961, Essbach (66)	4 Tage	m	re.	kavern. Riesen-hämang.	Exitus d. Kapselruptur u. Blutung
5	1901, Michalow (147)	10 Tage	w	re.	Kavern. d. Leber	Exitus
6	1954, Winters u. a. (246)	54 Tage	w	multiple Knoten ganze Hepar	Hämangiom	tödl. Ausg. n. remitt. u. apnoischen Anf.
7	1953, Gierhake (82)	7 Wo.	-	li.	Hamartom	Nach Op. Exitus inf. Krslfvers.
8	Calthworthy u. a. (49)	10 Wo.	-	diffuse Verteilg.	Diff. Hämang.	Ausgang tödlich
9	1955, Packard u. Palmer (173)	3 Mon.	w	ges. Hepar. infiltriert	Angiosarkom	Strahlentherapie n. 4 1/2 J. wohlauf u. ges.
10	1955, Packard u. Palmer (173)	12 Mon.	m.	re.	Hamartom	Tu. operativ entfernt, 2 Jahre später gesund

Fall Nr.	Autor u. Jahr	Alter	Geschl.	Lokalisation	Tumor	Prognose (Ausgang)
11	1912, Ernst (65)	12 Mon.	m.	ges. Hepar	Angioma multiplex	tödl. Ausgang
12	Henson u. a. (104)	14 Mon.	m.	re.	Häman-giom	Operation erfolglos
13	1953, Pryles Heggenstedt (186)	18 Mo.	w	li.	Häman-giom d. Leber	erfolgr. Operat.
14	1957, Rewell (191)	18 Mo.	w	Leber-unterfl.	gutart. gestielt. Hamartom	erfolgr. Op. u. Genesg.
15	1955, Packard u. Palmer (173)	19 Mo.	m	re.	Hamartom	2 Jahre n. Op. gesund
16	1953, Salomone (199)	2 Jahre	w	-	Kavernom d. Hepar	-
17	1955, Maier (141)	13 Jahre	m	ausgeh. v. d. Leberunter-fl.	gestieltes Hamartom d. Leber	Op. erfolgr. beschwerdefrei aus d. Klinik entlassen

Adenome der Leber

Eine weitere Gruppe von gutartigen, aber sehr seltenen Tumoren sind die Adenome der Leber. Diese Neubildungen gehören zur Gruppe der epithelialen Lebergeschwülste. Nach dem Mutter- und Ursprungsgewebe unterscheidet man die Leberzelladenome von den Gallengangsadenomen. Erstere nehmen ihren Ausgang von dem Leberparenchym und letztere von den interlobulären Gallengängen. Die Unterscheidung dieser beiden Gruppen wird auch von Kaufmann-Staemmler (121) und von v. Albertini (3) befürwortet.

Leberzelladenom

Beim Leberzelladenom selbst lassen sich nach dem feineren Bau wiederum zwei Typen trennen, das trabekuläre und das vesikuläre Adenom. Während das trabekuläre Adenom aus Leberzellbalken und einem echten Kapillarnetz besteht, dessen Kapillaren aber leer sind, ist das vesikuläre Leberzelladenom aus Lebertrabekeln mit bläschenförmigen Hohlräumen aufgebaut, die eine eiweißhaltige, teils schleimige Flüssigkeit enthalten. Diese histologische Unterscheidung hat aber keinerlei klinische Bedeutung. Bei Kindern sind in der Weltliteratur 6 derartige Fälle von Leberzelladenomen beschrieben worden. Den ersten derartigen Fall bei einem Kind beschreibt im Jahre 1898 Engelhardt (64) bei einem 2 1/2 jährigen Knaben, wo im linken Leberlappen ein gänseeigroßes Leberzelladenom gefunden wurde. Muir (156) veröffentlicht 1908 einen ähnlichen Fall, der ein 9 jähriges Mädchen betrifft. Eine als vesikuläres, solitäres und trabekuläres Adenom der Leber bezeichnete Geschwulst beschrieb G. di Gruttola (88) 1958, die er bei einem 40 Tage alten Mädchen fand, welches 20 Tage nach der Klinikaufnahme an einer Bronchopneumonie verstarb. Weitere derartige Adenome werden von Martoni u. Brillanti (145) 1954 bei einem 10 jährigen Knaben, von Christopherson u. Collier (48) 1953 bei einem 3 jährigen Knaben, der durch Operation geheilt werden konnte, und von Stol (216) 1953 bei einem 10 Monate alten Säugling, der während der Operation infolge einer Luftembolie verstarb, beschrieben.

Eine statistische Auswertung dieser Fälle ist wegen ihrer zu geringen Anzahl völlig unmöglich. Auch bei diesen Tumoren könnte man eine Entstehung in der Foetalperiode annehmen. Wie ja Gruttola's Fall zeigt, sind derartige Geschwülste auch schon bei sehr jungen Säuglingen zu finden. Für eine angeborene Anlage der Adenome plädierte auch Engelhardt (64) im Jahre 1898. Die klinischen Symptome waren in all diesen Fällen uncharakteristisch, und es war immer eine Vorwölbung des Abdomens bemerkt sowie eine Tumormasse im rechten oberen Quadranten des Abdomens getastet worden. Eine frühzeitige Diagnose und operative Behandlung ist dringendst zu fördern, weil ein Übergang zum Carcinom durchaus möglich scheint und von verschiedenen Autoren vermutet wird (Henke-Lubarsch-Herxheimer (102 + 106), Kaufmann-Staemmler (121)).

Gallengangsadenom

Zu den außerordentlich seltenen Lebertumoren gehört auch das Gallengangsadenom, dessen eindeutige histologische Bestimmung aber äußerst schwierig

ist, da eine Abgrenzung gegenüber der Hyperplasie sehr schwer und oft kaum möglich ist. A.v. Albertini (3) fordert, daß man nur dann von einem Gallengangsadenom sprechen soll, wenn im Lebergewebe eine deutliche knotenförmige Wucherung vorliegt, die aus den tubulären Wucherungen der intrahepatischen Gallengänge hervorgeht. Die Gallengangsadenome zeigen ein expansives Wachstum mit Verdrängung des umgebenden Lebergewebes, was ihren Geschwulstcharakter kennzeichnet. Gelegentlich können auch bindegewebige Kapseln gefunden werden. Kaufmann-Staemmler (121) und Popper u. Schäfer (183) wollen diese Adenome zur Gruppe der Hamartome gerechnet wissen. Offensichtlich scheint diesbezüglich noch keine einheitliche Meinung zu bestehen. Die meisten Autoren weisen darauf hin, wie eng die Beziehung und die Übergänge von der Hyperplasie zum Adenom und von diesem zum Karzinom oder direkt von der Hyperplasie zum Karzinom sind, was wiederum die Schlußfolgerung zuläßt, ein Gallengangsadenom so früh wie möglich operativ anzugehen, um die maligne Entartung auszuschalten. Bei Kindern sind fünf derartige Fälle beschrieben worden. Diese Gallengangsadenome wurden alle bei Kindern unter dem Alter von 2 Jahren gefunden. Patton (175 a) veröffentlichte einen Fall eines 16 Monate alten Mädchens. Weitere als Gallengangsadenom bezeichnete Tumoren der Leber wurden von Kay und Talbert (123 a) 1950 (Mädchen 7 Monate), 1951 von Greinacher (86) (Mädchen 7 1/2 Monate und zweites Mädchen 9 Monate) beschrieben. Den jüngsten Patienten mit solch einer Geschwulst erwähnten 1960 Clathworthy u.a. (49). Es handelt sich um einen 10 Wochen alten Säugling, bei dem wegen eines Oberbauchtumors eine Laparotomie durchgeführt wurde, wodurch die Diagnose gestellt und anschließend eine rechte Lobektomie durchgeführt werden konnte. Das Kind erholte sich gut und war 12 Monate nach der Operation wohlauf. Auch diese kleine Gruppe von Tumoren läßt keinerlei statistische Auswertung zu. Es ist lediglich festzuhalten, wie selten diese Geschwülste sind. Trotzdem sind bei abdominellen Geschwulsterkrankungen im Säuglings- und Kindesalter diese Geschwülste differentialdiagnostisch in Erwägung zu ziehen. Es ist auch hier eine möglichst frühzeitige Diagnose und rechtzeitige Behandlung, die vorwiegend in einem operativen Vorgehen besteht, zu fordern.

Embryonale Mischgeschwülste (Teratome) (Tabelle 3)

Eine gewisse Zwischenstellung, sowohl zwischen den gutartigen und bösartigen Tumoren als auch in der Frage, ob eine Gewebsmißbildung oder eine echte Geschwulst vorliegt, nehmen die Mischgeschwülste der Leber ein. H. Hamperl (97 a) bezeichnet die Mischgeschwülste ganz allgemein als Tumoren, "die sich aus verschiedenen, geschwulstmäßig gewucherten Gewebs-

arten zusammensetzen". Er weist darauf hin, daß diese Tumoren ihren Ausgang von embryonalen Zellen nehmen und viel mannigfaltigere Gestaltungsmöglichkeiten und Entwicklungsmöglichkeiten besitzen als Zellen des reifen Organismus. In den Mischtumoren der Leber sind immer organfremde Gewebe zu finden und außerdem überwiegt einmal der bindegewebige, ein anderes Mal der epitheliale Anteil. So stehen diese Tumoren einmal den Sarkomen, ein andermal den Carcinomen näher.

Tatsächlich finden sich unter den hier gesammelten 26 Fällen 4 (siehe Tabelle 3), bei denen eine echte Metastasierung beobachtet wurde. Bigelow u. Wright (25) bezeichnen eine Mischgeschwulst, welche bei einem 8 Monate alten weiblichen Säugling gefunden wurde, als "teratoides Carcinom", welches aber keine Metastasierung zeigte. Auch Ostermann (171) nennt die Mischgeschwulst, die bei einem Säugling unter dem Alter von einem Jahr gefunden wurde, "teratoides Carcinom". Da diese Teratome sehr leicht den Charakter eines Carcinoms oder Sarkoms vortäuschen können, wirft sich die Frage auf, ob nicht mancher der Fälle, die als Sarkom oder Carcinom der Leber aufgefaßt werden, in Wirklichkeit eine Mischgeschwulst darstellen. Auf diese Möglichkeit haben auch v. Albertini (3) und Kaufmann (121) hingewiesen. A. v. Albertini (3) beschreibt einen derartigen Fall bei einem 6 Monate alten Mädchen, welches durch ausgedehnte Metastasierung zu Tode kam. Dieser Tumor zeigte histologisch den Bau eines Lebercarcinoms, in dem sich jedoch Pflasterepithelinsein mit zentralliegenden geschichteten Hornperlen und Knochenbälkchen zeigten. Ganz ähnliche Fälle wurden auch schon zuvor von Phillip (180) und Idzumi (117) beschrieben. Wie leicht solche Befunde übersehen werden können, wenn von einem größeren Tumor lediglich einige kleine Teile histologisch untersucht werden, scheint auf alle Fälle recht einleuchtend.

Von den hier zusammengetragenen Fällen (siehe Tabelle 3) wurden 18 bei Säuglingen, also Kindern bis zu einem Jahr, und 6 weitere Fälle bis zum Alter von 2 Jahren gefunden. Der von Williams (244) beschriebene Fall betraf einen 2 1/2 jährigen Knaben und der von Sheehan (205) berichtete Fall ereignete sich bei einem noch älteren Kind, nämlich bei einem 6 jährigen Mädchen. Das weibliche Geschlecht war 15 mal und das männliche 9 mal betroffen, was einem Verhältnis von 5 : 3 entspricht. In 2 Fällen hingegen war das Geschlecht nicht angegeben. In nur einem Fall konnte therapeutisch ein gutes Ergebnis erzielt werden. Es handelt sich dabei um den von Yarbrough u. Erashwick (251) mitgeteilten Fall eines 6 Wochen alten weiblichen Säuglings, wo durch operatives Vorgehen eine Heilung erzielt werden konnte. Das Kind wurde über eine Zeit von 14 Jahren beobachtet und entwickelte sich völlig normal.

Es war im 14. Lebensjahr wohl auf und gesund. Alle übrigen Kinder kamen durch dieses Leiden zu Tode, und meist lebten sie nach dem Auftreten der ersten Symptome nur noch wenige Wochen und Monate. Eine Metastasierung dieser Tumoren wurde vor allem in die Lunge und als intrahepatische Metastasierung beschrieben, und nur in dem von Debré und Mitarbeitern (54) beschriebenen Fall kam es außer der Metastasierung in die Lunge auch zur Absiedlung in die Schädelknochen. Froboese (76) fand bei einer weiblichen Totgeburt alle 3 Keimblätter am Geschwulstaufbau beteiligt. Häufig werden in den Leberteratomen Knorpel- oder Knochengewebe und verkalkte Herde, aber auch Muskel-, Nerven- und Fettgewebe gefunden. Die Kalkherde und Knocheneinschlüsse können im Röntgenbild schon einen gewissen Hinweis auf eine Mischgeschwulst geben. Über die Lokalisation dieser Tumoren in der Leber können nur unzureichende Angaben gemacht werden. Der rechte Leberlappen war 10 mal, der linke 3 mal und beide Leberlappen ebenfalls 3 mal Sitz des Tumors. In den übrigen Fällen war der genaue Sitz des Tumors nicht erwähnt oder nicht aus dem Text der Arbeiten ersichtlich. Ob es also für diese Mischtumoren der Leber bestimmte Prädispositionsstellen gibt oder nicht, kann bei diesem geringen Beobachtungsgut noch nicht ausgesagt werden, wäre aber durchaus denkbar. Vielleicht ist der rechte Leberlappen schon wegen seines größeren Volumens etwas häufiger Sitz des Teratoms. Während bei den anderen benignen und malignen Lebertumoren die Frage, ob jene Geschwülste angeboren sind, berechtigt erscheint, kann man für die Mischgeschwülste geradezu die umgekehrte Frage stellen, ob sie wohl überhaupt auch noch extrauterin entstehen können. So nehmen auch alle Untersucher an, daß es sich bei diesen Gebilden um Tumoren handelt, die durch eine Entwicklungsstörung des befruchteten Eies oder des Keimlings entstehen. Jedoch soll zu diesem Problem in dem Abschnitt über Ätiologie und Pathogenese ausführlicher Stellung genommen werden. Wie schon oben erwähnt, betraf die Vielzahl der Fälle junge Säuglinge, was sich aus dem sehr raschen Wachstum der Leberteratome erklären läßt. Allison und Willis (6) geben das Alter für die Mischgeschwülste der Leber von der Neugeborenenperiode bis zum 21. Lebensmonat an.

Entsprechend dem intensiven Tumorenwachstum war bei all diesen Kindern das erste auffällige Symptom das aufgetriebene Abdomen, und meist war die Palpation eines Tumors im rechten Oberbauch oder einer Lebervergrößerung möglich. Wie man anhand der Veröffentlichungen im internationalen Schrifttum ersehen kann, scheinen die embryonalen Mischgeschwülste nicht in Zunahme begriffen zu sein.

Cysten der Leber

Am Rande sollen nun noch andere gutartige tumoröse Gebilde genannt werden, wie die Leber- und Gallengangscysten und die Zystenleber. Dabei handelt es sich vorwiegend um angeborene Fehlbildungen, z.T. können auch Traumen die Ursache für die Entstehung sein, doch ist dies äußerst selten. Die Pathogenese der Lebercysten und Cystenleber läßt sich aus der Embryonalzeit erklären. Sie entstehen zur Zeit der Organogenese, wobei kleinere Gallengänge die Verbindung zu den größeren Gallengängen verlieren können. Je nachdem, ob dabei nur wenige Gänge zu Cysten werden, spricht man von Lebercysten, hingegen bei einer Vielzahl solcher blindverschlossener Gallengänge, in denen sich dann später das Lebersekret aufstaut, kommt es zur Bildung der Cystenleber. E. Schwenzer (204) berichtet 1955 von einem 10 jährigen Mädchen mit Cystenleber. In diesem Falle wurde zum erstenmal im Alter von 4 Jahren bei diesem Kind eine vergrößerte Leber festgestellt, wobei eine Verdrängung des Magens bei der Röntgenuntersuchung auffiel. Im 10. Lebensjahr wurde wegen der ständigen Druckbeschwerden eine Laparoskopie und Biopsie durchgeführt, die zur Klärung des Krankheitsbildes führten. Kalk (zit. n. Schwenzer) hat in der Zeit von 1939 bis 1953 12 derartige angeborene Lebercysten bei Frauen beobachtet. In 25% der Fälle soll nach Angaben dieser Autoren die Cystenleber in Kombination mit der Cystenniere auftreten. Packard und Palmer (173) schildern eine cystische Geschwulst der Leber bei einem 2 jährigen Mädchen, die durch ein Trauma entstanden sei und durch Operation beseitigt werden könnte. Salomone (199) referiert 1953 in einer kasuistischen Mitteilung über 3 Lebertumoren im Kindesalter unter anderem ein 10 jähriges Mädchen mit einer cystischen Geschwulst der Leber. Schwenzer und Kalk geben an, von dieser Mißbildung sei nur das weibliche Geschlecht betroffen, finden aber dafür keine Erklärung.

Die Gallengangscysten stehen in direkter Verbindung zu den großen Gallengängen und können sowohl durch Entwicklungsmißbildungen als auch durch Traumen entstehen. Horne (114b) teilt 3 derartige Fälle von angeborenen Choledochuscysten bei Kindern mit. Absichtlich wurden diese cystischen Tumoren nur am Rande erwähnt und auf weitere Angaben von solchen Fällen verzichtet, weil lediglich jetzt schon ein differentialdiagnostischer Hinweis gegeben werden sollte. Von einer ausführlichen Darstellung dieser Krankheitsbilder wurde abgesehen, da es sich nicht um eigentliche Neoplasien handelt, wie sie in dieser Arbeit hauptsächlich besprochen werden sollen. Lebercysten und Gallengangscysten werden auch öfters bei Operationen und Obduktionen als Nebenfunde gesehen.

Tabelle 3: Mischgeschwülste der Leber

Fall	Autor	Jahr	Alter	Geschl.	Lebensd.	Metastasen	Lokalisation i.d.Leber
1.	Froboese, C. (76)	1952	Totgeb.	w.	-	keine	li.u.re. Lappen
2.	Nissel (162)	1928	Neugeb.	w.	wen.Std.	-	re.Leber- lappen
3.	Hartz, P. (100)	1945	Neugeb.	w.	4 Mon.	-	re.Leber- lappen
4.	Misick (155)	1898	5 1/2 Wo.	m.	5 Wo.	keine	re.Leber- lappen
5.	Yarbrough Evashwick (252)	1956	6 Wo.	w.	n.14 J. wohlauf Progn.gut	keine	-
6.	Bittner (27)	1934	2 Mon.	-	-	keine	-
7.	Allison + Willis (6)	1956	3 Mon.	m.	5 Mon.	keine	re.Leber- lappen
8.	Bartelena (13)	1956	4 Mon.	m.	nur kurze Zeit	-	-
9.	Phillip (180)	1908	4 Mon.	m.	-	keine	re.Leber- lappen
10.	Webster (234)	1938	6 Mon.	m.	-	-	-
11.	Idzumi (117)	1913	7 Mon.	m.	-	-	re.Leber- lappen
12.	Bigelow u. Wright (25)	1953	8 Mon.	w.	2 Mon.	keine	re.Leber- lappen
13.	v.Albertini(3)	1955	6 Mon.	w.	nur kurze Zeit	ausgedehn- te Meta- stasen	-
14.	Roth (196b)	1938	11 Mon.	w.	5 Mon.	-	re.Leber- lappen

Fall	Autor	Jahr	Alter	Geschl.	Lebensd.	Metastasen	Lokalisation in der Leber
15.	Stranz (220)	1913	11 Mon.	w.	läng. als 1 Mon.	-	re. Leber- lappen
16.	Frittivaldi u. De Chiara (75)	1935	11 Mon.	w.	einige Monate	-	re. Leber- lappen
17.	Ostermann (171)	1932	unt. 1 J.	-	-	keine	-
18.	Yamagiva (251)	1911	1 Jahr	w.	-	-	-
19.	Leffers (134)	1941	1 Jahr u. 4 Mon.	m.	-	i. d. Lunge	beide Le- berlappen
20.	Nakamura (157)	1911	1 1/2 J.	w.	-	-	li. Leber- lappen
21.	Debré u. Mozziconacci u. a. (54)	1954	1 Jahr u. 8 Mon.	w.	13 Mon.	Lunge u. Schädel- knochen	beide Le- berlappen
22.	v. Hippel (110)	1891	1 3/4 J.	w.	einige Wochen	-	-
23.	Hippel, B. (109)	1910	1 3/4 J.	w.	1 Mon.	-	li. Leber- lappen
24.	Olesen (186)	1957	knapp 2 J.	m.	2 1/2 Mon.	Lunge u. li. Leber- lappen	re. Leber- lappen
25.	Williams (244)	1953	2 1/2 J.	m.	-	-	-
26.	Sheehan (205)	1930	6 Jahre	w.	-	-	-

Maligne Lebertumoren

Eine weit größere Bedeutung, im Vergleich zu den benignen Lebertumoren, kommt selbstverständlich den malignen Geschwülsten der Leber im Säuglings- und Kindesalter zu (s. Abb.1). Während unter den hier zusammengetragenen 284 Fällen von Lebergeschwülsten nur 57 gutartiger Natur waren, umfaßt die Zahl der bösartigen insgesamt 227, das entspricht einem Verhältnis von 1 : 4. Hinzu kommen zur Gruppe der malignen Tumoren noch die Fälle, die bei den embryonalen Mischgeschwülsten eine Metastasierung zeigten und somit, obwohl unter der Gruppe der benignen Tumoren aufgeführt, eigentlich zu den bösartigen Geschwülsten gerechnet werden müssen. Den größten Raum nehmen die Leberzellcarcinome ein; sie umfassen nämlich 169 der Casus, hingegen fanden sich in der Literatur nur 3 Veröffentlichungen über das Gallengangscarcinom, und es waren außerdem 2 Fälle der gemischten Form, des hepato-cholangiozellulären Typs, zu finden. Bei 54 Kindern handelt es sich um Sarkome (Hämangioendotheliome). Besonderes Interesse verdient die Mitteilung Herxheimers (106) aus dem Jahre 1930, der 447 Fälle von Leberkrebs sammelte, und dabei Kinder bis zu 10 Jahren mit einem Anteil von 10% und die Altersgruppe von 10-20 Jahren mit 6% beteiligt fand. Eggel (zit.n.Henke-Lubarsch (102)) gibt nur 2% für das Alter bis zu 10 Jahren und 1% für Kinder und Jugendliche bis zu 20 Jahren an. Nach Yamagiva (251) sind Kinder im Alter bis zu 10 Jahren am primären Leberkrebs mit 7% beteiligt.

Bemerkenswert ist die Tatsache, wie häufig gerade Säuglinge und Kleinkinder bei dem Gesamtbeobachtungsgut von 227 malignen Lebertumoren betroffen sind. Auf die Altersgruppe von 0 - 5 Jahren entfallen 164 dieser Geschwülste, wobei sich 138 der Fälle im Alter von 0-2 Jahren ereigneten. Einen etwaigen Überblick betreffs der Altersverteilung der Leberzellcarcinome, der Sarkome und aller gutartigen Geschwülste zusammen gibt das Säulendiagramm Abb.1.

Sarkome der Leber (s. Tabelle 4)

Zu den malignen nicht-epithelialen Lebergeschwülsten zählen außer dem Hämangioendotheliom noch andere Sarkomformen, wie das spindel- bis polymorphzellige Sarkom, das Lymphosarkom, das Rundzellensarkom und das Myxosarkom. Außerordentlich selten sind die beiden letzten Formen. Das primäre Hämangioendotheliom kann histologisch die verschiedenartigsten Aspekte zeigen, so daß leicht die anderen genannten Sarkomformen vermutet werden können. Auf diese Tatsache hat v. Albertini (3) hingewiesen. Nach v. Albertini (3) ist daher die Diagnose in manchen Fällen doch zwei-

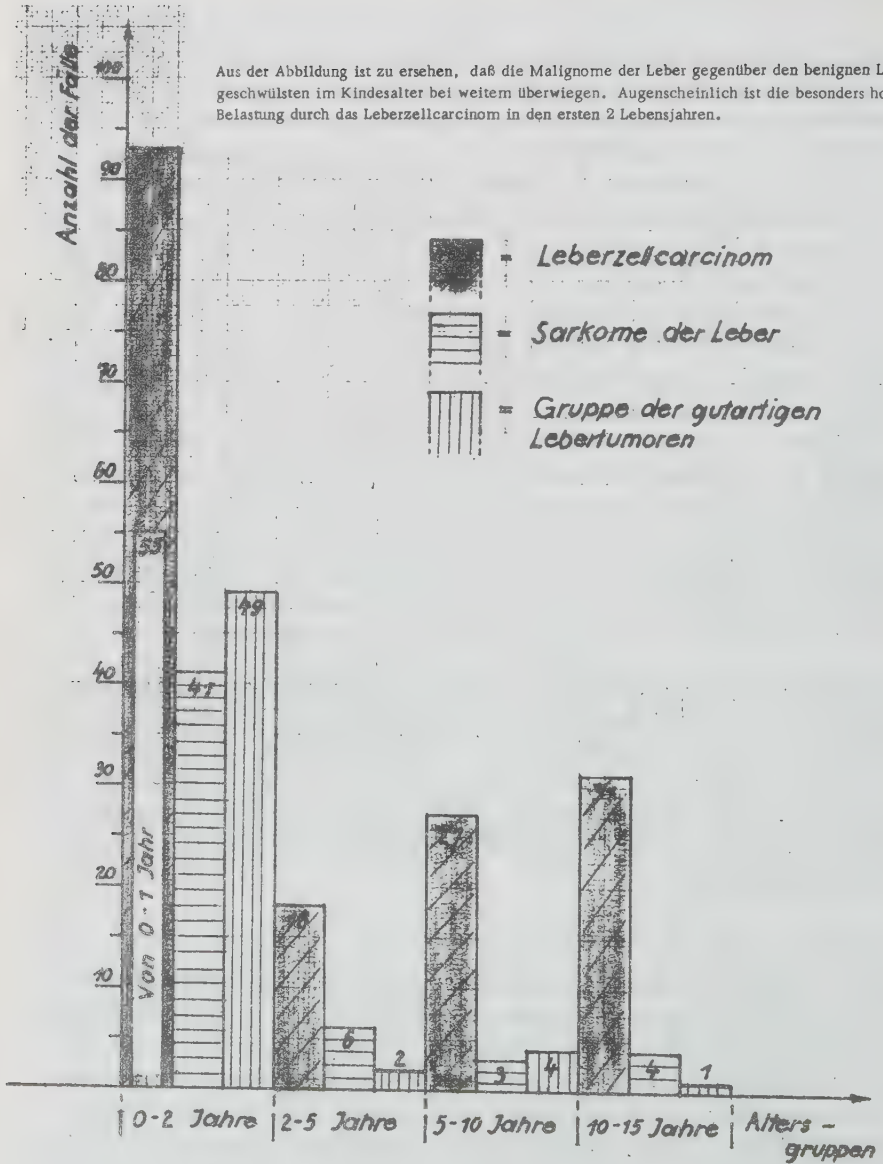


Abb. 1

Die Häufigkeit des primären Leberzellcarcinoms und der Lebersarkome in Gegenüberstellung zu der Gruppe der gutartigen Tumoren für das Kindesalter

felhaft und öfter, bei Fällen von Retikulosarkom und bei den spindel- bis polymorphzelligen Sarkomen, die veröffentlicht wurden, eher an das Hämangioendotheliom zu denken. Für die Klinik sind diese histologisch-pathologischen Differenzierungen nach den bisherigen Erfahrungen kaum von Bedeutung.

Ausführlicher schrieb Herxheimer (106) 1930 über das Lebersarkom. Unter 66 Fällen, welche er statistisch auswertete, fand er 16 Kinder bis zu 7 1/2 Jahren, einen eigenen Fall mitgerechnet. Herxheimer (106) gibt die Häufigkeit des Lebersarkoms für die Altersgruppe von 0-10 Jahren mit 23% und für das Altersjahrzehnt von 10 - 20 Jahren mit 5% an. Fischer (69) hingegen fand 1956 für das Alter von 0 - 10 Jahren nur 6,5% und die Altersgruppe von 10 - 20 Jahren mit 12% beteiligt.

Bei der Durchsicht der Weltliteratur waren in der Zeit von 1873 bis zur ersten Jahresälfte 1961 insgesamt 54 Fälle der verschiedenen Lebersarkomformen bei Kindern zu finden (siehe Tabelle 4). Jedoch scheint es fraglich, ob es sich bei all diesen Veröffentlichungen wirklich um Lebersarkome handelt. Zweifel scheinen nicht nur bei den Fällen, die Ende des 19. Jahrhunderts beschrieben worden und wo die Begriffe für die verschiedenen Tumormformen ja keineswegs eindeutig formuliert waren, berechtigt, sondern auch bei anderen Mitteilungen aus den letzten Jahrzehnten, wie z.B. bei den von Blauel (28) 1942 mitgeteilten Fällen. Die Autorin berichtet von 2 Kindern. Bei einem 3 1/2- und 4 1/2-jährigen Mädchen waren als Hämangioendotheliom beschriebene Tumoren gefunden worden. Bei beiden Kindern wurden unter anderem Nierenmetastasen gefunden, was doch einige Zweifel an der Richtigkeit der Diagnose aufkommen und die Frage berechtigt erscheinen läßt, ob es sich hier nicht um Wilms-Tumoren der Niere handelt, welche unter anderem auch in die Leber metastasieren haben. Eine ganz ähnliche Fragestellung dürften die Veröffentlichungen von Schumann (29 a), der über 2 Säuglinge im Alter von 36 Stunden und 6 Wochen berichtet, und der Fall von Johann (119) (3 Wochen alter Säugling) und ein dritter Fall von Blauel, ebenfalls ein 3 Wochen alter weiblicher Säugling, zulassen. In all den soeben aufgeführten Fällen werden Nebennierenmetastasen festgestellt. Hier könnte es sich eventuell auch um Sympathicoblastome bzw. Sympathicogonione vom Typus Pepper handeln, die sich ja durch die Metastasierung in die Leber auszeichnen. Blauel selbst hegt auch auf Grund der histologischen Untersuchung Zweifel an der Diagnose "primärer Lebertumor", obwohl dann die Geschwulst doch als kavernöses Hämangioendotheliom bezeichnet wird. Leider müssen solche Zweifelsfälle den Wert der statistischen Auswertung noch weiter herabsetzen. Aber trotz dieser Mängel erhält man durch die nähere Betrachtung der veröffentlichten Fälle einen Überblick. Im

Tabelle 4: Sarkome der Leber

Fall	Autor	Jahr	Alter	Geschl.	Metastasen	Name bzw. Bezeichn. des Tumors
1.	Schumann (203a)	1941	36 Std.	m.	re. Nebenniere	prim. Hämangioendotheliom d. Leber
2.	Berezin u. a. (20)	1948	9 Tg.	w.	keine	prim. Hämangioendotheliom
3.	Caussade u. a. (44)	1954	10 Tg.	w.	Haut	prim. Hämangioendotheliom
4.	Ruggeri (198)	1935	27 Tg.	?	keine	Hämangioendotheliom d. Leber
5.	Blaxland Le- vick, Rubic J. (29)	1953	2 Wo.	?	keine	Hämangioendotheliom d. Leber
6.	Johan, B. (119)	1922	3 Wo.	m.	re. Nebenniere	Lymphosarkom d. Leber (Spindelzellsarkom)
7.	Parker (174)	1880	5 Wo.	m.	regionäre Lymphknot.	Hämangioendotheliom d. Leber
8.	Stern (213)	1915	6 Wo.	w.	keine	Hämangioendotheliom d. Leber
9.	Schumann (203a)	1941	6 Wo.	m.	i. beid. Nebennieren	prim. Hämangioendotheliom d. Leber
10.	Bruni (37)	1956	53 Tg.	m.	keine	angioreticuloendotheliales Lebersarkom
11.	Pepper (178)	1873	2 Mon.	?	-	prim. Sarkom d. Leber
12.	Sweed u. Weinberg (224)	1950	2 Mon.	m.	Haut u. Caecum	Hämangioendotheliom d. Leber
13.	Veeder u. Austin (229)	1912	10 Wo.	w.	keine	Hämangioendotheliom d. Leber

14. Videbeck (230)	1946	2 1/2 Mon.	?	keine	Hämangioendotheliom d. Leber
15. Orzechowski (169)	1927	2 1/2 Mon.	w.	Lunge u. Haut	Hämangioendotheliom de. Leber
16. Blauel (28)	1942	3 Mon.	w.	Knochen- mark u. Nebenniere	Kavern. Hämangio- endotheliom
17. Gödel (89)	1923	3 Mon.	m.	keine	prim. Hämangio- endotheliom
18. Foote (72)	1919	3 Mon.	m.	keine	Hämangioendotheliom d. Leber
19. Bondy (32)	1911	3 1/2 Mon.	m.		Hämangioendotheliom
20. Hewlett (108)	1899	3 1/2 Mon.	m.	in beide Lungen	Hämangioendotheliom
21. Brüchanow (36)	1899	3 1/2 Mon.	w.	Haut u. Rippen	Hämangioendotheliom
22. Howard, Wil- liam, Allen (115)	1936	3 Mon.	w.	keine	Hämangioendotheliom
23. Beljasky (17)	1940	4 Mon.	w.	-	angeb. Lebersarkom
24. Lendrop (136)	1893	4 Mon.	w.	Wirbel- körper	prim. Lebersarkom
25. Carmichael u. Wadel (42)	1907	4 Mon.	m.		Rundzeliensarkom d. Leber
26. De Haan (93)	1903	4 Mon.	?	keine	prim. Lebersarkom
27. Kunstadter (131)	1933	5 Mon.	w.	keine	Hämangioendotheliom
28. Salomone (199)	1953	5 Mon.	w.	keine	mehrknotg. Hämangio- endotheliom
29. Friederici (74)	1952	5 Mon.	m.	keine	prim. polymorphzell. Lebersarkom

30. Chervinsky (47)	1885	6 Mon.	w.	keine	Hämangioendotheliom
31. Holt (113)	1954	9 Mon.	w.	keine	Adenosarkom d. Leber
32. Holt (112)	1905	9 Mon.	m.	-	Rundzellensarkom
33. Basso, Erasmo (14)	1924	11 Mon.	?	keine	prim. Lebersarkom
34. Goodale (90)	1930	11 Mon.	m.	keine	Hämangioendotheliom
35. Nielsen (161)	1951	12 Mon.	m.	Lunge	prim. Hämangioendo- thsark.
36. Windrath (245)	1885	12 Mon.	?	-	kl. spindelzell. Sarkom
37. Spiegel (221)	1930	13 Mon.	m.	-	Hämangioendotheliom
38. Chavasse (46)	1901	1 ¹ / ₄ J.	?	-	Rundzellensarkom
39. Berghing (21)	1900	1 ¹ / ₃ J.	?	-	Myxosarkom
40. Strausky u. Mitarb. (219)	1948	1 J. 5 Mon.	w.	-	Lebersarkom
41. Bruni (37)	1956	1 J. 8 Mon.	m.	keine	Angioendotheliosarkom
42. Bossowsky (34)	1903	3 Jahre	?	-	Rundzellensarkom
43. Blauel (28)	1942	3 ¹ / ₂ J.	w.	Niere, Kno- chenmark Lymphkn.	Hämangioendothe- liom von sarkomatö- sem Charakter
44. Axtell (10)	1894	3 ¹ / ₂ J.	w.		Kleintrundzellensarkom
45. Rehn-Weigert (190)	1887	4 Jahre	m.	Lymphkn.	Sarkome der Leber
46. Kaufmann (121)	1958	4 Jahre	m.	-	Lebersarkom, Zyt. hämorrhag.
47. Blauel (28)	1942	4 ¹ / ₂ J.	w.	Niere, Ne- benn. Lymphkn.	malign. Hämangio- endotheliom

48. Port (184)	1902	6 Jahre	m.	Pleura m. Übergriff a.d.Pericard	Rundzellensarkom
49. Willford (243)	1950	6 Jahre	w.	keine	Sarkom der Leber
50. Herxheimer (106)	1930	7 ¹ / ₂ J.	w.	keine	gemischtzell.Sark.
51. Baumann u. Fobers (15)	1904	11 Jahre	?	-	Rundzellensarkom
52. Della Vecchia (55)	1904	13 Jahre	m.	-	Rund-Kleinzellen- sarkom
53. Candea (40)	1923	üb.14 J.	w.	keine	kleinzell.Lebersark.
54. Arnold (8)	1890	15 J.	m.	Einbr.i.d. Pfortader	polymorphzell.Angio- sarkom

Gegensatz zu Erwachsenen, wo die Männer häufiger betroffen sind als die Frauen und nach Herxheimer (106) etwa 2/3 der Fälle einnehmen, scheint bei Kindern keine Geschlechtsverteilung vorzuliegen. Diese Auffassung wird auch von Caussade und seinen Mitarbeitern (44) vertreten.

Von den 54 Fällen (s. Tabelle 4) entfallen auf das weibliche Geschlecht 21 und auf das männliche 22. In 11 Fällen war bezüglich des Geschlechts keine nähere Angabe gemacht worden, wie man das leider öfters bei Veröffentlichungen finden kann, besonders wenn über Säuglinge berichtet wird. Bis zum Alter von 2 Jahren ereigneten sich 41 Fälle und 37 davon wurden sogar bis Ende des 1. Lebensjahres beobachtet. Wie relativ häufig kleine Kinder von diesem sehr seltenen Leiden betroffen sind, haben Herxheimer und Constatin (106) bereits betont. Im Widerspruch dazu steht die Angabe von Blauel (28), welche das Vorkommen der Lebersarkome bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen als noch seltener angibt. Anderen Beschreibungen zufolge (Herxheimer 1930, v. Albertini 1955, Kaufmann-Staemmler 1958) kommen diese Geschwülste gerade auffällig häufig bei Kindern vor. Zumindest wird aber nach den Angaben von Herxheimer (106) das Altersjahrzehnt von 0 - 10 Jahren, welches 23% der Fälle einnahm, von keiner anderen Altersjahrzehntgruppe wieder in dieser Höhe erreicht, lediglich im Alter von 60 - 70 Jahren erlangt das entsprechende Jahrzehnt fast die gleiche Höhe, nämlich einen Prozentsatz von 21.

Von den hier gesammelten Veröffentlichungen war 6 mal bei Kindern im Alter von 3 - 4 Jahren ein Lebersarkom beobachtet worden, und 7 weitere Fälle betrafen Kinder im Alter von 6 - 15 Jahren.

Metastasen wurden in den regionalen Lymphknoten, in der Lunge, in der Haut, in den Rippenknochen, den Wirbelkörpern, im Caecum und wie oben beschrieben in den Nebennieren vorgefunden. In 33% der Fälle wurde überhaupt eine Metastasierung gesehen. Zu den gleichen Ergebnissen kam auch Kunstadter (131), der betont, Metastasen seien aber bei Erwachsenen häufiger zu beobachten. A.v. Albertini (3) gibt für das Gesamtbeobachtungsgut eine Metastasierung bis zu 50% an und weist gleichzeitig darauf hin, wie häufig die Sarkome der Leber als multizentrische Geschwülste beschrieben werden. Auch bei diesen 54 Sarkomen war nur 6 mal der rechte und 3 mal der linke Leberlappen Sitz des Tumors, während in den übrigen Fällen die ganze Leber vom Tumorgewebe eingenommen wurde. Im Unterschied zu den Erwachsenenfällen (Herxheimer (106), v. Albertini (3), Kaufmann (121)) wird bei Kindern kaum eine Lebercirrhose gefunden. Nur in einem Fall, der von Candea (40) 1923 beschrieben wurde, wobei es sich um ein über 14 Jahre altes Mädchen handelte, wurde bei einem primären Lebersarkom auch eine Cirrhose geschildert. Somit kann angenommen werden, daß zumindest bei jüngeren Kindern die Lebercirrhose als ätiologischer Faktor, wie dies für Erwachsene diskutiert wird, unwahrscheinlich erscheint. Der rapide und rasch zur Verschlechterung führende Verlauf dieser malignen Erkrankung ist aus der Beobachtung, wie schnell vom Auftreten der ersten Symptome an der Tod der Kinder erfolgt, zu schließen. Die meisten Kinder verstarben schon nach wenigen Wochen oder Monaten und lebten kaum länger als 4 Monate nach dem Auftreten der ersten Symptome. Nur in dem von Candea (40) beschriebenen Fall lebte das erkrankte Kind nach dem Auftreten der ersten Symptome noch etwas länger als ein Jahr. Die Prognose war in all diesen Fällen infaust. 13 mal wurden Säuglinge im Alter von 36 Stunden bis zu 10 Wochen als Träger des Tumors genannt, was auf eine Entstehung der Geschwulst schon in utero hinweist.

Primäres Leberzellcarcinom (s. Tab. 5 u. 6)

Ohne Zweifel kommt unter den Malignomen der Leber im Kindesalter schon rein zahlenmäßig die größte Bedeutung dem Leberzellcarcinom zu. In der Zeit von 1841 bis Anfang des Jahres 1961 sind 169 derartige Tumoren bei Kindern beschrieben worden, die dieser Gruppe von Lebergeschwülsten zugerechnet werden können. Bedenkt man, daß dabei leider nicht alle Beiträge des internationalen Schrifttums erfaßt werden konnten (s. auch Nachtrag zum Literatur-

Tabelle 5: Primäres Lebercarcinom (Leberzellcarcinom
(aus den Jahren 1841 bis 1898)

Fall	Autor	Jahr	Alter	Geschl.	Metastasen
1.	Noeggerath (164)	1854	1 Tag	w.	keine
2.	Wilderhofer (240)	1859	3 Tage	m.	-
3.	Gee, S. (81)	1871	5 Wo.	m.	-
4.	Gross (87 b)	1867	3 Mon.	-	-
5.	Bohn, H. (31)	1885	6 Mon.	m.	-
6.	Leichtenstern (135)	1878	7 Mon.	m.	-
7.	Lichtenstein (138)	1879	7 Mon.	-	-
8.	Wast (232)	1857	8 Mon.		-
9.	West, Charles (238)	1865	8 Mon.	m.	in d. re. Lunge
10.	Hofmann (111)	1866	8 Mon.	m.	in Pancreas u. mesenteriale Lymphknoten
11.	Olivier (167)	1841	1 ¹ / ₂ J.	-	-
12.	Affleck (2)	1875	17 Mon.	m.	-
13.	Ollivier (168)	1890	1 ¹ / ₂ J.	w.	-
14.	St. J. Kinder- hospital (214)	1886	20 Mon.	w.	-
15.	Weichselbaum (236)	1886	1 J. 8 Mon.	w.	
16.	Engelhardt (64)	1898	2 ¹ / ₂ J.	-	-
17.	Wulff (250)	1878	3 J.	w.	Ausdehng. i. Vena portae und Lebervenen

18. Kottmann (128)	1872	9 J.	w.	-
19. Deschamps (57)	1885	11 J.	m.	-
20. Roberts (193)	1867	12 J.	w.	
21. Birch-Hirsch- feld (26)	1878	12 J.	m.	Lungenmetastasen
22. Lewiss (137)	1877	13 J.	m.	-
23. Pye-Smith (187)	1880	14 J.	m.	Lungenmetastasen u. Ausdehnung i. d. Lebervenen
24. Henschen (105)	1884	14 J.	m.	Ausdehnung i. d. Vena cava inferior und Kompression derselben
25. Fussel u. Kelly (79)	1895	16 Jahre	w.	-

verzeichnis) und vor allem nicht alle Fälle zur Veröffentlichung gelangen, so wird klar, daß man heute die Lebertumoren aus dem pädiatrischen Gebiet nicht mehr als völlig nebensächlich verbannen kann, denn sie stellen ein ernsthaftes klinisches Problem dar. Aber auch hier ergeben sich für die statistische Auswertung Schwierigkeiten, da fast nur die Sektionsstatistik zur Auswertung vorliegt und verwendet werden kann. Hierauf hat Köhn (125) 1955 hingewiesen in seinen kritischen Bemerkungen zur Statistik des primären Leberkrebses. Köhn (125) betont, selbst schätzungsweise könne nichts über das reale Vorkommen dieser Tumoren gesagt werden. Aus eigener Erfahrung berichtet er über die diagnostischen Schwierigkeiten bei dieser Erkrankung. So waren von 48 Leberecarinomen nur 8 = 16% klinisch einwandfrei diagnostiziert worden, und bei weiteren 7 Fällen war lediglich der Verdacht auf ein primäres Leberecarinom ausgesprochen und bei 55% der Erkrankung wurden klinisch völlig andere Diagnosen gestellt. Dieses Verhältnis dürfte auch für das Kindesalter gelten. Der Autor ist der Meinung, wie sehr schon bei wenigen Fehldiagnosen, die besonders bei metastasierenden Tumoren, die histologisch nicht immer genau zu differenzieren sind, die Statistik verändert und ungenau wird. Verwechslungen mit benignen Lebergeschwulsten (Teratomen, Sarkomen) sind durchaus möglich. Verweisen sei noch einmal auf den von

v. Albertini (3) beschriebenen Fall. Bei einem 6 Monate alten weiblichen Säugling war biopsisch ein Teratom mit Pflasterepithel, geschichteten Hornperlen und embryonaler Knochenbälkchen diagnostiziert worden. Sonst glich die Geschwulst histologisch vollkommen einem Leberzellcarcinom. Anhand dieses Falles weist v. Albertini (3) darauf hin, wie doch hinter einem primären Leberkrebs des Kindes ein embryonaler Misch tumor verborgen sein kann, der vielleicht durch Zufall einmal aufgefunden wurde. Aber solange nicht wenigstens in den zivilisierten Ländern auch eine Meldepflicht für die Krebserkrankungen eingeführt wird, wie es z.B. in einigen Staaten der U.S.A. und der S.U. der Fall ist, wird eine genauere Auswertung nicht möglich sein. Erst wenn die diagnostischen Möglichkeiten noch weiter ausgebaut werden können, wird man genauere Statistiken für die tumorösen Erkrankungen erheben. Trotz dieser Mängel kann man heute aus den Statistiken schon die Bedeutung, welche dem primären Leberkrebs im Kindesalter beigemessen werden muß, feststellen. Köhn (125) führt an, Leberkrebs sei im Vergleich zu anderen Organkrebsen bei ganz jungen Säuglingen und Kindern bis zu 15 Jahren häufiger zu finden. Popper und Schäfer (183) vertreten erstaunlicherweise die Auffassung, daß das primäre Lebercarcinom im ersten Lebensjahr der häufigste maligne Tumor überhaupt ist. Auf die relative Häufigkeit der Leberzellcarcinome im frühen Kindesalter haben auch Herxheimer (106), v. Albertini (3) und Kettler (122b) hingewiesen. Betont sei nochmals: diese Angaben beziehen sich nur auf das Vorkommen der Erkrankung prim. Leberkrebs im Vergleich zu anderen Malignomen. Im Gesamtkrankengut einer Kinderklinik spielt natürlich auch das primäre Lebercarcinom gegenüber den anderen Tumoren eine untergeordnete Rolle. Bestätigt wird diese Tatsache auch von McDougal und Gatzinos (56), welche in 23 Jahren unter 2 000 Kinderobduktionen vier Fälle von primärem Leberkrebs fanden und zusätzlich noch von einem weiteren Fall berichten, der bei einer chirurgischen Untersuchung diagnostiziert werden konnte.

Auch bei dem Gesamtoptionsgut schwanken die Angaben über die Häufigkeit des primären Leberkrebses ganz erheblich. Für Amerika und Europa wird die absolute Häufigkeit von Herxheimer (106) mit 0,12%, von Steiner (112) mit 0,219%, von Köhn (125) mit 0,12%, von Olesen (166) mit 0,14% und von Popper und Schäfer (183) mit weniger als 0,3% angegeben. Berman (23) fand 0,14%, Köhn (125) für Berlin-Spandau 0,6% und Steinmüller 0,37%, Kettler und Gatzinos (122b) führen u. a. folgende Autoren mit den häufigsten Prozentsätzen an: Zeithöfer (Wien) 0,18%, Fischer (Jena) 0,26%, Lunzenauer (Leipzig) 0,37% und Mayer (Basel) 0,43%. Berman (23) fand bei den Bantunegern 1,1% und führt andere Länder mit folgenden Prozentsätzen auf: für Indien 0,324%,

Tabelle 6: 1900 bis zu Beginn des Jahres 1961
Primäres Lebercarcinom (Leberzellcarcinom)

Fall Nr.	Autorenname	Jahr	Alter	Geschl.	Metastasen
1.	P.Florentin u. G.Rauber (70)	1956	35 Min.	m.	keine
2.	Wilbur u. a. (239)	1944	3 Tage	m.	im li.Humerus, angeb.
3.	Langmead (133)	1912	5 Wo.	w.	keine
4.	Mikula u. Klein (150)	1926	1 Mon.	-	keine
5.	Litman, S.N. u. Wells, A.H.(139)	1944	2 Mon.	m.	keine
6.	Stein, Fr. (211)	1952	2 Mon.	w.	Gehirn u.Rippe
7.	Lagos Garcia, Carlos (132)	1924	3 ¹ / ₂ Mon.	-	keine
8.	Coudat, J., Gadrat u.Lassere, J. (51)	1937	3 ¹ / ₂ Mon.	m.	keine
9.	Petrone, G.A. (179)	1905	4 Mon.	w.	Lunge
10.	Ribbert (192)	1911	4 Mon.	-	keine
11.	Mieremet (148)	1920	4 Mon.	-	keine
12.	Webster (234)	1938	4 Mon.	m.	keine
13.	Steiner, M.M.(212)	1938	4 Mon.	w.	Lunge
14.	McDougall u. Gatzimos (59)	1957	4 Mon.	m.	regionäre Lymphknoten- Ausdehnung bis zum Pan- kreas
15.	Benson, R.P. (18)	1958	4 Mon.	m.	keine
16.	Rosenblatt u. May (194)	1946	4 ¹ / ₂ M.	m.	keine
17.	Lagos Garcia, Carlos (132)	1924	4 ¹ / ₂ M.	-	keine

Fall Nr.	Autorenname	Jahr	Alter	Geschl.	Metastasen
18.	Koch, K. u. J. Bradford (124)	1959	5 Mon.	w.	Lunge
19.	Baggenstoß, A.H. u.a. (11)	1960	5 Mon.	m.	Lunge, Pleura, Peri- card
20.	Ganelli, E. u.a. (80)	1931	5 ¹ / ₂ Mon.	m.	keine
21.	Hagaman, G.K. (94)	1934	6 Mon.	w.	Lungenmetastasen
22.	McRac, F.J. (189)	1935	6 Mon.	w.	keine
23.	Tailleuos, J. (225)	1930	6 Mon.	m.	Lungenmetastasen
24.	Bridel, P. (35)	1925	6 Mon.	m.	keine
25.	Milne (151)	1909	6 Mon.		
26.	J. Sundlers, R.v. Geffelet (223)	1956	7 Mon.	m.	keine
27.	H. Baggenstoß u.a. (11)	1960	7 Mon.	w.	Lunge u. re. Niere
28.	Packard u. Palmer (173)	1955	7 Mon.	w.	Lungenmetastasen
29.	Mikula, M. (149)	1927	7 Mon.	m.	keine
30.	Miller u. Cleland (152)	1906	7 Mon.	m.	keine
31.	Rosenbusch, H. (195)	1908	8 Mon.	-	keine
32.	H. Baggenstoß u.a. (11)	1960	8 Mon.	m.	keine
33.	Wood (248)	1932	8 Mon.	w.	Metast. i. d. Lunge
34.	Rosenbusch, H. (195)	1926	8 Mon.	m.	keine
35.	Pirie, G.R. (181b)	1932	8 Mon.	m.	keine

Fall Nr.	Autorenname	Jahr	Alter	Geschl.	Metastasen
36.	Kordenat, R. A. (127)	1934	8 Mon.	m.	keine
37.	Wollstein, M. (247)	1919	8 ¹ /2 Mon.	w.	Lungenmetast.
38.	Willis, R. A. (242)	1948	9 Mon.	m.	keine
39.	Tomsykoski, A. J. (228)	1953	9 Mon.	w.	keine
40.	Henke (103)	1920	9 Mon.	-	keine
41.	Peiper, A. (177)	1912	9 Mon.	w.	keine
42.	Miller, C. H. u. Cleland (152)	1906	9 Mon.	m.	keine
43.	Lagos Garcia u. Carlos (132)	1924	10 Mon.	-	Lungenmetast.
44.	Stoltz u. Bicart (217)	1927	10 Mon.	-	keine
45.	Rosenbusch, H. (195)	1926	10 Mon.	-	keine
46.	Osterlin, M. F. (170)	1941	10 Mon.	m.	keine
47.	Castle (43)	1914	10 ¹ /2 M.	m.	keine
48.	Mieremet, C. W. G. (148)	1920	11 Mon.	m.	keine
49.	Baggenstoß, H. (11)	1960	11 Mon.	m.	li. Lunge
50.	Kordenat, R. A. (127)	1934	11 Mon.	m.	keine
51.	Martischnig (143)	1961	11 Mon.	w.	-
52.	Frölich, T. (77)	1917	1 Jahr	m.	keine

53. Belousowa, zit. n. Schmöger (202)	1961	3 Jahre	m.	-
54. Simonetti, Rina, Contributi (207)	1928	1 Jahr	m.	keine
55. Packard u. Palmer (173)	1955	1 Jahr	w.	keine
56. Packard u. Palmer (173)	1955	1 J., 1 M.	?	li. Leberlappen
57. Stolz, J. (217)	1928	1 J., 1 M.	m.	keine
58. Coudat (50)	1923	1 J., 2 Mo.	m.	keine
59. Plant, M. (182)	1906	1 J., 2 M.	m.	Lunge u. Lymphkn.
60. Peclard (176)	1935	1 J., 2 M.	m.	keine
61. Vu-Cong Hoe u. Phan Dunk Tuan (231)	1951	1 J., 2 M.	?	Blutgefäße
62. Nakamura (157)	1911	1 J., 2 M.	w.	-
63. Ducas, P. u. Albot, G. (61)	1933	1 ¹ / ₄ J.	m.	keine
64. J. Sundlers u. v. Geffele, R. (223)	1956	1 ¹ / ₄ J.	m.	Lungenmetastasen
65. Steiner, M. M. (212)	1938	1 J., 4 M.	m.	Lungenmetastase
66. Tomlinson, W. T., Wolff, E. (227)	1942	1 ¹ / ₂ J.	m.	linke Lunge
67. Harbitz u. Platon (99)	1917	1 J., 5 M.	?	-
68. Sotow, A. D. (210)	1905	1 J., 6 M.	m.	Lunge
69. Webster (234)	1938	1 ¹ / ₂ J.	m.	keine
70. Tomlinson, W. T. (227)	1942	1 ¹ / ₂ J.	w.	re. Niere u. Neben- niere

71.	H. Baggenstoß u. a. (11)	1960	1 J., 7 M.	w.	Lunge, Periton. Diaphragma
72.	Nicoloyson, S. (160)	1924	1 J., 8 M.	m.	Lungenmetast.
73.	Sawyer u. Brooklyn (200)	1950	1 J., 8 M.	w.	keine
74.	Stone, C. N. u. Pongkeepsie (218)	1952	1 J., 8 M.	m.	beide Lungen u. Gehirn
75.	Hippel, B. (109)	1910	1 ³ / ₄ J.	w.	keine
76.	Drummond, D. H. u. Tollman, J. P. (60)	1939	2 J.		
77.	H. Baggenstoß u. a. (11)	1960	2 J.	m.	Lungenmetastasen
78.	H. Baggenstoß u. a. (11)	1960	2 J.	m.	-
79.	Rosenblatt u. May (194)	1946	2 ¹ / ₂ J.	m.	-
80.	H. Baggenstoß u. a. (11)	1960	2 ¹ / ₂ J.	w.	Lunge, metastasale Lymphknoten
81.	Roth, D. u. Duncan, P. A. (197)	1955	2 ³ / ₄ J.	w.	-
82.	Freeman, W. T. (73)	1914	3 J.	m.	-
83.	McCreary, T. W. (52)	1937	3 J.	m.	-
84.	Fajers, M. C. u. a. (67)	1960	3 J., 5 M.	w.	Lunge
85.	Andriotakis, C. N. u. Cambylafka, M. J. (7)	1947	3 ¹ / ₂ J.	w.	-
86.	Jamieson, E. N. (118)	1935	3 ³ / ₄ J.	m.	keine

87.	Schlesinger, E. (201)	1902	4 J.	m.	keine
88.	Packard u. Palmer (173)	1955	4 J.	w.	keine
89.	Miralbell, R. u. a. (154)	1954	4 J.	w.	keine
90.	McDougall u. Gatzimos (59)	1957	4 ¹ / ₂ J.	w.	keine
91.	H. Baggenstoß u. a. (11)	1960	4 ¹ / ₂ J.	w.	unbekannt
92.	Hance, G. J. (95)	1916	5 J.	m.	Ausdehnung in Vena cava inferior
93.	Hamburger, H. J. (96)	1938	5 J.	m.	-
94.	Vu-Cong Hoe u. Phan Dunk Tuan (231)	1951	5 J.	w.	Lungenmetastasen
95.	Ohta u. Nishiuchi (165)	1937	5 J., 1 M.	m.	-
96.	Wegelin, K. (235)	1905	5 ¹ / ₂ J.	m.	Lunge u. Lymphknoten
97.	Minoi u. Saito (153)	1911	5 ¹ / ₂ J.	?	-
98.	Honda (114a)	1913	5 ¹ / ₂ J.	w.	-
99.	Nobécourt, P. u. Ducas, P. (163)	1935	5 J., 9 M.	m.	keine
100.	Mair (142)	1911	6 J.	m.	keine
101.	La Page, C. P. (175b)	1912	6 J.	m.	Ausdehnung in Vena cava inferior, Leber- venen u. Lunge
102.	Cantele, J. (41)	1931	6 J.	w.	
103.	Wentz, V. B. u. Kato, K. (237)	1940	6 J.	w.	keine

Fall Nr.	Autorenname	Jahr	Alter	Geschl.	Metastasen
104.	Lubarsch, O. (140a)	1902	7 J.	w.	Vena portae, Leberve- nen, Lunge
105.	Lubarsch, O. (140a)	1905	7 J.	w.	keine
106.	Charles, R. u. Laraki (45)	1956	7 J.	m.	Knochen und Organe u. Vena portae
107.	Karsner, H. T. (122a)	1911	8 J.	m.	Lungenmetast.
108.	Martonie u. F. Brillanti (145)	1954	8 J.	m.	-
109.	Martonie u. F. Brillanti (145)	1954	8 J.	w.	-
110.	Benze, B. (19)	1959	8 J.	m.	-
111.	Mattirolo, G. (146)	1905	9 J.	m.	-
112.	Ta Kaidzumi, M. (226)	1922	9 J.	m.	-
113.	Kilfoy u. Terry (123b)	1929	9 J.	w.	Lungenmetast.
114.	Deffile, A., Férre, M., Porge, F. (56)	1935	9 J.	w.	keine
115.	Grawitz (84)	1903	10 J.	w.	-
116.	Dibbelt, W. (58)	1903	10 J.	w.	keine
117.	Arrizzone, C. (9)	1925	10 J.	m.	keine
118.	Smith (209)	1926	10 J.	m.	-
119.	H. Baggenstoß (11)	1960	10 J.	w.	keine
120.	Hansen, A. E. u. a. (98)	1940	10 J.	m.	Lunge, Milz, multiple Metastasen
121.	Weber (233)	1900	11 J.	w.	-

Fall Nr.	Autorenname	Jahr	Alter	Geschl.	Metastasen
122.	Bonome, A. (33)	1903	11 J.	m.	Lungenmetast.
123.	Karsner, H. T. (122a)	1911	11 J.	w.	-
124.	Pirie, G. R. (181b)	1932	11 J.	w.	keine
125.	McDougall u. Gatzimos (59)	1957	11 J.		Lunge u. regionäre Lymphknoten
126.	Maier, W. (141)	1955	11 J.	w.	keine
127.	Burt, S. S. (38)	1903	12 J.	m.	keine
128.	Smith-Burt (208)	1909	12 J.	w.	-
129.	Bloch, H. u. a. (30)	1956	12 J.	w.	Lunge, Pleura
130.	H. Baggenstoß (11)	1960	12 J.	w.	Milz u. Peritoneum
131.	Herzog, G. (107)	1918	13 J.	w.	Lymphknoten, Milz, Lunge
132.	Neff, F. C. (158)	1927	13 J.	w.	-
133.	Fox u. Bartels (78)	1928	13 J.	w.	Metastasen in den ab- dominalen Lymphkn.
134.	Gjörup, E. (83)	1935	13 J.	m.	Metastasen in den ab- dominellen Lymphkn.
135.	McDougall u. Gatzimos (58)	1957	13 J.	w.	Lymphknoten
136.	H. Baggenstoß (11)	1960	13 J.	w.	Omentum, Milz, Pankreas
137.	Caceres, Mosquera (39)	1953	13 J.	w.	-
138.	Clathworthy, H. W. u. a. (49)	1960	14 J.	w.	keine
139.	Ponjol, G. (185)	1924	14 J.	m.	keine
140.	Engelhardt, H. (64)	1898	14 J.	w.	Pleura, Pericard

Fall Nr.	Autorenname	Jahr	Alter	Geschl.	Metastasen
141.	Acland u. Dudgeon (1)	1902	15 J.	m.	Vena portae, Lebervenen, Lunge, mediastinale Lymph- knoten
142.	Kaufmann (121)	1922	15 J.	m.	-
143.	Beynon, A.E. (24)	1948	15 J.	m.	re.Lunge
144.	Balasingham (12)	1938	15 J.	m.	Gehirn und Lunge

China 0,9%, Japan 0,97%, auf den Philippinen 0,44% und fand bei den Javanern sogar 1,3%. Von Fischer (69) werden diese hohen Prozentsätze besonders bei den Bantunegern auf chronische Unterernährung, primär auf den chronischen Eiweißmangel zurückgeführt, da sich die Bantuneger fast ausschließlich von Mais und saurer Milch ernähren. Eine Rassendisposition, die man eventuell aus den soeben aufgeführten Angaben vermuten könnte, scheint jedoch nicht vorzuliegen. Gegen eine Rassendisposition sprechen auch die Zahlen, die von Fischer (69) vom National Cancer Institute der USA für die Jahre 1947/48 aufgeführt werden. Hier war in diesen Jahren bei 1,3% der weißen und 1,6% der farbigen Bevölkerung, die an bösartigen Geschwülsten erkrankt waren, ein primäres Lebercarcinom gefunden worden. Ähnliche Vergleichszahlen werden von anderen Autoren bestätigt: Köhn (125) gibt das Verhältnis vom primären Lebercarcinom zu anderen Organkrebsen mit dem Hundertsatz von 1,2 und Steiner (212) für Asien und Afrika mit 1,05, Popper und Schäfer (183) mit 2,5, Herxheimer (106) für Männer mit 1,55 und für Frauen mit 0,8% an. Nach Kettler und Staemmler (122b) werden von anderen Untersuchern die nachstehenden Prozentsätze, bezogen auf die Gesamtzahl aller Krebssektionen, aufgeführt: Labarsca 1,2%, Lunzenauer 1,84% und Holsten 1,6%. Berman (23) hingegen findet für Amerikaner und Europäer einen Wert von nur 1,29 und für die Bantus 50,9%, für die Bewohner der Philippinen 22,2%, für China 33% und für Java 41,6%. Nach Benson (18) ist bei den Bantunegern das primäre Lebercarcinom mit 30% an den Gesamtcarcinomerkrankungen beteiligt. Popper und Schäfer (183) berichten, daß der primäre Leberkrebs etwa 14% aller Krebse in den tropischen Gebieten des Orients und in Zentralafrika ausmache.

W.D.O'Sullivan (222) teilt mit, das primäre Lebercarcinom mache 0,14 bis 0,75% aller malignen Tumoren aus. Olesen (166) beruft sich auf Willis, der

ebenfalls das primäre Carcinom der Leber mit nur 0,14% von allen Carcinomen beteiligt fand.

Herxheimer (106) zeigt anhand von 447 zusammengestellten Fällen, welchen Anteil die verschiedenen Altersgruppen am primären Leberkrebs einnehmen und kam zu folgendem Ergebnis:

0 bis 10 Jahre	=	10%
10 bis 20 Jahre	=	6%
20 bis 30 Jahre	=	5%
30 bis 40 Jahre	=	9%
40 bis 50 Jahre	=	13%
50 bis 60 Jahre	=	26%
60 bis 70 Jahre	=	22%

Bei der Altersgruppe über 70 Jahre stellte er 9% fest.

Es ergibt sich aus dieser Aufstellung für die verschiedenen Altersstufen ein kleiner Gipfel bei den ersten 10 Jahren und ein zweiter höherer Gipfel ab dem 50. Lebensjahr. Herxheimer zählt auch die Ergebnisse von Eggel, der bis zum 10. Lebensjahr nur zwei Prozent beteiligt gefunden hatte und von Yamagiva, welcher das Altersjahrzehnt 0 - 10 Jahre mit 7% aufführt, auf. Nach Köhn (125) kommt auf die Kinder von 0 - 10 Jahren ein Anteil von 1,2%. Ausführlicher schrieben Steiner (212) und Bigelow und Wright (25) 1953 über den primären Leberkrebs im Kindesalter. Steiner (212) sammelte 77 Fälle, die er als annehmbar zusammenstellte. Bigelow und Wright (25) waren skeptischer und schlossen bei ihrer Überprüfung einen Teil dieser Fälle aus und fügten neuere Berichte der Literatur hinzu. Sie ließen 95 Fälle als gutdokumentiert gelten. Aus diesen Schilderungen geht aber nicht genau hervor, welche Fallberichte als unakzeptabel ausgeschlossen worden sind.

In dieser Arbeit sollen 169 derartige Tumoren, die bei Kindern gefunden wurden, statistisch ausgewertet werden. Man muß natürlich mit der Möglichkeit rechnen, daß einzelne Fälle falsch eingeordnet bzw. diagnostiziert worden sind, wie dies Bigelow und Wright 1953 herausstellten. Ungeachtet der unvermeidlichen Fehler, die deswegen dieser statistischen Auswertung anhaften müssen, ergibt sie nicht nur einen guten Überblick, sondern läßt darüber hinaus einige wichtige Schlüsse zu.

Von 1841 bis 1900 sind 25 als primärer Leberkrebs bezeichnete Tumoren beschrieben worden (s. Tab.5), die bei der Auswertung aber mit Zurückhaltung

beurteilt werden sollen. Vorwiegend sollen die von 1900 bis zu Anfang des Jahres 1961 veröffentlichten Beiträge (144 Fälle) einer genaueren Betrachtung unterzogen werden. (Siehe Tab. 6). Von den 144 Fällen war 129 mal das Geschlecht angegeben. Dabei waren Knaben 72 mal = 56% und Mädchen 57 mal = 44% betroffen. Würde man die 25 Fälle vor 1900 mit in die Auswertung einbeziehen, so ergäbe sich für Knaben die prozentuale Beteiligung von 58% und für Mädchen 42%. Steiner (212) fand 1938 Knaben mit 68% und Mädchen mit 32% beteiligt. Errechnet man die gleichen Prozentwerte für die 95 Tumoren, die Bigelow und Wright (25) 1953 sammelten, so ergäbe sich für Knaben 70% und für Mädchen 30%. Die Unterschiede zwischen den hier angeführten Ergebnissen und denen der anglo-amerikanischen Autoren dürften sich aber aus der Tatsache ergeben, daß diese in ihrer Zusammenfassung 3 Fälle von Gallengangskrebsen, eine Anzahl von embryonalen teratoiden Tumoren und cholangiohepatozellulären Krebsen mit berücksichtigt haben, die aber in diesem Beitrag schon gesondert aufgeführt und besprochen worden sind oder an anderer Stelle noch erläutert werden.

Auffallend ist die Tatsache, wie häufig gerade Kinder unter dem Alter von 2 Jahren betroffen sind. Steiner (212) fand 53,2%. Bigelow und Wright (25) erwähnen ebenfalls über 50%, ebenso McDougal und Gatzimos (59). Bloch und Chazan (30) fanden Kinder bis zum Alter von 2 Jahren mit 52% betroffen. Von den hier erwähnten 144 Fällen waren 78 Kinder = 54% bis zum Alter von zwei Jahren zu finden. Würden die Fälle, die vor 1900 beschrieben wurden, mit einbezogen, so sind es 93 Kinder = 55% im Alter von 0 - 2 Jahren. Kratkova und Mitarbeiter (129) behaupten sogar, 1/3 der Fälle würden bei Kindern unter einem Jahr und fast 2/3 bei Kindern im zweiten Lebensjahr gefunden, was aber nach unseren Feststellungen nicht ganz zutreffen dürfte. Genau ergibt sich die in Tabelle 7 aufgeführte Alters- und Geschlechtsverteilung:

Tabelle 7:

<u>Knaben</u> (72 Fälle)				<u>Mädchen</u> (57 Fälle)			
0 - 2 Jahre	=	43 Fälle		0 - 2 Jahre	=	21 Fälle	
		(67%)				(33%)	
2 - 5 "	=	7 "		2 - 5 "	=	9 Fälle	
5 - 10 "	=	14 "		5 - 10 "	=	11 "	
10 - 15 "	=	8 "		10 - 15 "	=	16 "	

Anmerkung zur Tabelle 7: Die Prozentzahlen beziehen sich nur auf die Gesamtzahl der Fälle für die Altersgruppe von 0-2 Jahren.

Aus dieser Übersicht ist deutlich zu erkennen, wie häufig Knaben von 0-2 Jahren betroffen sind. Hier ist die Zahl mehr als doppelt so hoch als bei den Mädchen. Prozentual ergibt sich eine Aufteilung wie folgt: Knaben 67% und Mädchen 33% für die Altersgruppe von 0-2 Jahren, was mit den Ergebnissen von Bigelow und Wright annähernd übereinstimmt. Für die Altersgruppe von 10-15 Jahren ergibt sich ein umgekehrtes Verhältnis (s. Tabelle 7). Allgemein wird betont, daß bei den Erwachsenen das männliche Geschlecht häufiger betroffen ist. Köhn (125) gibt 57%, Eggel (erwähnt bei Kaufmann 121) 63,3%, Yamagiva (121) 73% und Herzheimer (106) 70% für Männer an. Jedenfalls scheint der primäre Leberzellkrebs allgemein bei dem männlichen Geschlecht häufiger zu sein, und das sowohl bei den Erwachsenen als auch bei den Kindern. Aus diesem Rahmen der Geschlechtsverteilung fallen nach der eigenen Statistik nur die primären Leberzellcarcinome im Reifungsalter heraus. Diese interessante Feststellung bedarf der weiteren Überprüfung und Bearbeitung.

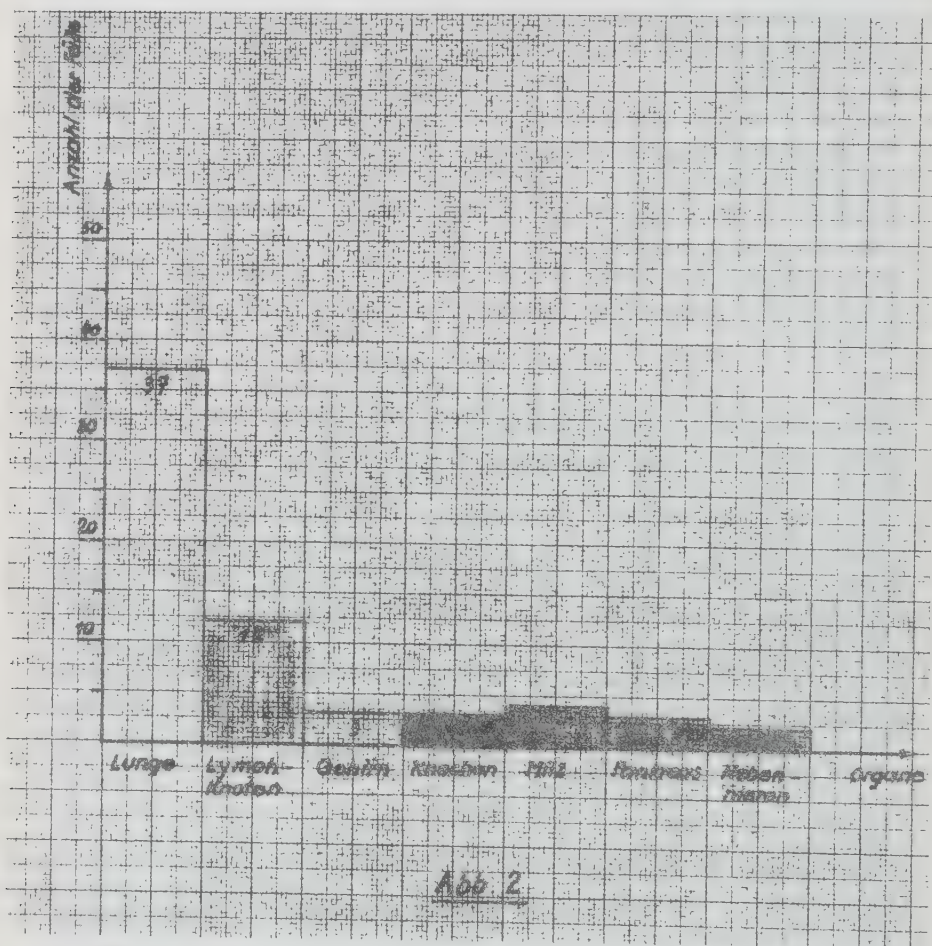
Das primäre Leberzellcarcinom metastasiert vorwiegend in die Lunge und die regionalen Lymphknoten. Außerdem werden Knochenmetastasen, Metastasen im Gehirn, im Pankreas, den Nebennieren und in der Milz beobachtet. In rund 70% der Fälle fanden wir Metastasen oder ein infiltrierendes Wachstum erwartet. Bei Steiners Fällen zeigten 27,9% und bei Bigelow und Wrights 27% extrahepatische Metastasen. Auch Benson (18) gibt in 30% der Fälle bei Kindern Metastasen an. Für Erwachsene erwähnen Holsten 73%, Lunzenauer (19) beide zitiert nach Staemmler (121) und Köhn (125) 75% extrahepatische Metastasen. McDougall und Gatzimos (59) nennen für Erwachsene 51% extrahepatische Metastasen. Von den 53 Fällen = 36% mit extrahepatischer Metastasierung waren aber wieder vorwiegend Kinder im Alter von 0-2 Jahren betroffen, und es scheint bei den Kindern von 10-15 Jahren auch häufiger eine Metastasierung zu kommen, wie aus der folgenden Aufstellung zu ersehen ist.

Extrahepatische Metastasierung im Alter von	0 - 2 Jahren	=	29 mal (!)
	2 - 5 "	=	4 mal
	5 - 10 "	=	7 mal
	10 - 15 "	=	13 mal (!)

Über die Metastasierung in die verschiedenen Organe siehe Abb.2.

Es ist in allem Fall heute schon mit Sicherheit gesagt werden, daß Kleinkinder bis zum Alter von 2 Jahren mit einem hohen Prozentsatz an den primären Lebergeschwulsten des Kindesalters beteiligt sind und in diesem Alter die malignen Tumoren ein intensives und rasches Wachstum zeigen.

Die Metastasierung des primären Leberzellcarcinoms in die verschiedenen Organe



Wie aus dem Säulendiagramm ersichtlich ist, metastasieren die primären Leberzellcarcinome vorwiegend in die Lunge und die regionären Lymphknoten, während Gehirn, Knochen, Milz, Pankreas und Nebennieren seltener Sitz der Metastasen sind.

Über den Sitz der eben besprochenen Geschwülste in der Leber läßt sich nichts Genaueres aussagen. Bei 90 Fällen sind diesbezüglich überhaupt keine präzisen Angaben gemacht worden. In 25 Fällen hatte der Tumor seinen Sitz im rechten Leberlappen, in 10 Fällen im linken Leberlappen und in 19 der Fälle war die gesamte Leber vom Tumor eingenommen. Es wird auch von keinem der Autoren, die über primären Leberkrebs schreiben, eine besondere Prädispositionsstelle angegeben. Die Vermutung, daß der rechte Leberlappen wegen seines größeren Volumens auch hier wieder etwas häufiger Sitz des Tumors ist, ist wohl berechtigt.

Gesondert werden jetzt noch 2 Fälle des gemischten, hepatozellulären-cholangiozellulären Lebercarcinoms, wie sie von Packard und Palmer (173) 1955 und von Kratkova und Masek (129) 1956 mitgeteilt worden, abgehandelt. Diese Fallberichte blieben in der statistischen Auswertung des primären Leberkrebses unberücksichtigt. In einer Abhandlung über die primären Lebertumoren bei Kindern referieren Packard und Palmer (173) über 9 Fälle. Von diesen waren 5 Carcinome: 1 Angiosarkom, 2 Hamartome und eine Lebercyste. Bei einem der 5 Carcinomfälle handelte es sich um einen 2-jährigen Knaben. Bei dem Patienten hatten sich bereits 3 Wochen vor Klinikaufnahme Beschwerden eingestellt. 3 Tage vor der Aufnahme war das Abdomen hart und gespannt. Bei der Untersuchung wurde im rechten Abdominalbereich eine gewaltige Masse palpirt, die das Abdomen völlig ausfüllte. Durch die Operation wurde der vermutete Lebertumor bestätigt gefunden und anschließend eine Bestrahlungstherapie angeschlossen. Nach 3 1/2 Monaten verstarb der Knabe nach ständiger Verschlechterung des Allgemeinzustandes. Bei der Autopsie wurde der Lebertumor mit Metastasierung in die Lunge und das Gehirn bestätigt gefunden. Histologisch wurde die Geschwulst als "primäres hepatisches Carcinom vom gemischten hepatocellulären-cholangischen Typ" diagnostiziert, welches außer den schon erwähnten Metastasen auch eine Ausdehnung in die Vena portae, die Lebervenen und in die Vena cava inferior zeigte.

Kratkova und Masek (129) teilen einen ähnlichen Fall, der einen 8-jährigen Knaben betraf, mit. Zuerst war der Junge an einer schweren epidemischen Hepatitis erkrankt, die zur Cirrhose und letztlich zum gemischten, hepato-cholangiozellulären Carcinom führte. Auf diesen Fallbericht wird bei der Besprechung der Beziehung der Cirrhose zu den Geschwülsten der Leber noch einmal ausführlicher eingegangen. Sicher ist aber die Feststellung der russischen Autoren, dies sei der erste derartige Fall bei Kindern in der Weltliteratur, unrichtig. Die Behauptung trifft weder für die Cirrhose noch für das gemischte Lebercarcinom zu.

Gallengangscarcinom

Zu den außerordentlich seltenen Tumoren des Kindesalters zählt das Gallengangscarcinom. Es handelt sich um Geschwülste, die ihren Ausgang vom Gallengangsepithel oder von dem der Schleimdrüsen nehmen. Das erste Gallengangscarcinom bei Kindern wurde 1918 von v.Griffith (87a) beschrieben. Der Autor fand diese Geschwulst bei einem Mädchen im Alter von 1 3/4 Jahren. 1922 teilte Dansie (53) einen weiteren Fall mit. Es handelte sich um einen Knaben, der im Alter von 10 Wochen erkrankt war und unter starken Atembeschwerden litt. Durch eine Laparotomie wurde ein Tumor festgestellt, der das Zwerchfell nach oben verdrängte. Der Knabe verstarb 8 Tage nach dem operativen Eingriff. Die Autopsie und angeschlossene mikroskopische Untersuchung des Sektionsmaterials ergab die Diagnose des Gallengangscarcinoms. Von einem 14 Monate alten Knaben mit einem Gallengangscarcinom berichtet 1932 Pierson (181a). Weitere Berichte konnten wir in der späteren Literatur nicht ausfindig machen. Über die Ätiologie des Gallengangscarcinoms ist nichts Näheres bekannt, sieht man von den Tierexperimenten und den Untersuchungen an Tieren ab (Kaufmann-Staemmler (121)), die aber auch nur Vermutungen zulassen. Untersuchungen ergaben, daß bei Erwachsenen Männer etwa doppelt so häufig betroffen sind wie Frauen. Auch bei den Erwachsenen ist das cholangiocelluläre Carcinom viel seltener als das hepatocelluläre Carcinom. Das Verhältnis vom hepatocellulären Krebs zum cholangiocellulären wird für das Erwachsenenalter nach Kaufmann-Staemmler (121), die folgende Autoren mit den entsprechenden Verhältniszahlen als glaubhaft anführten: Carvalho, Kaufmann sowie Davies das Verhältnis von 4 : 1, Holsten 5 : 1, Meyer 5.4 : 1, Eggel 7,7 : 1 und von Cohn, Raymons sowie Marsden mit 10 : 1 angegeben. Metastasen werden seltener beim Gallengangskrebs beobachtet. Oft kommt es aber zur Gallenstauung damit zur Erweiterung der Gallenblase und zu Infektionen mit Cholangitis und cholangitischen Abszessen, die denn die entsprechenden klinischen Symptome verursachen. Diese Tatsachen dürften auch für das Kindesalter zutreffen und differentialdiagnostisch von Bedeutung sein.

B. Symptome der primären Tumorerkrankungen der Leber, ihre Diagnose und Differentialdiagnose

Bei der Diagnosestellung der primären Lebertumoren, die recht früh schon erfolgen sollte, ergeben sich ganz erhebliche Schwierigkeiten, da die Symptome dieser Erkrankungen ganz uncharakteristisch und unspezifisch sind. Auch ergibt sich bei der näheren Betrachtung der Symptomtologie der malignen und benignen Lebergeschwülste oft kein Unterschied.

Berman (22 u. 23), der sich ausführlicher mit dem Lebertumoren befaßte, fand bei seinem Erwachsenenkrankengut die folgende prozentuale Verteilung der klinischen Symptome: 90% der Fälle Abdominalschmerz, 86% Asthenia, 26% Dyspnoe, 43% Ikterus und bei 55% der Fälle Ascites. Es ergeben sich offensichtlich größere Unterschiede in der Art und Häufigkeit der Symptome zwischen den an Lebertumoren erkrankten Kindern (Säuglinge, Kleinkinder und ältere Kinder) und den Erwachsenen. Bei Neugeborenen, Säuglingen, Kleinkindern und Kindern ist in fast allen Arbeiten, die hier zitiert werden, das erste Symptom eine Auftreibung des Abdomens gewesen. Oft sogar ist dies das einzige Zeichen überhaupt, was die Eltern veranlaßt, einen Arzt aufzusuchen. In den meisten Fällen ist dann bereits deutlich eine Masse, die öfter hockerig erscheint, im rechten Oberbauch zu tasten. Seltener ist der Tumor auch in anderen Bereichen des Abdomens palpabel, wie es z.B. bei gestielten Hamartomen beschrieben worden ist. In gut einem Drittel der Fälle ist auch eine vergrößerte Milz zu tasten. Wird das aufgetriebene Abdomen anfänglich übersehen, so ist sich andere Unbefindlichkeiten verschweren, wie Müdigkeit, Anorexie, auffallende Blässe, Erbrechen, Gewichtsabnahme und Stuhlbeschwerden, die sich sowohl in einer Diarrhoe, als auch einer Obstipation äußern können. Äußerst selten wird auch ein Ikterus oder subikterus beobachtet, der hingegen bei älteren Kindern, besonders wenn gleichzeitig eine Cholestase vorliegt, eher in Erscheinung treten kann. In fortgeschrittenen Stadien des Tumorendes werden dann die Kinder kachektisch und leiden unter anhaltendem Erbrechen und manchmal liegt das Abdomen eine deutliche Vergrößerung bis zum echten Caput medusae. Als Zeichen einer Pfortaderstauung wurde in wenigen Fällen auch ein Aszites gefunden. Wenn der Tumor das Zwerchfell nach oben verdrängt, kommt es meist zu einer erheblichen Atembehinderung und zu dyspnoischen Zuständen. Selten wurde Blutbrechen als Folge geplatzter Oesopharynvarizen beobachtet. Immer zeigen die gut- und bösartigen Lebergeschwülste der Kinder ein gewaltiges und rasches Wachstum, was meist im Verdrängen der Strukturen des Magen-Darmtraktes, die durch die Kontrastfüllung röntgenologisch dargestellt werden kon-

nen, führt. Häufig treten auch subfebrile Temperaturen und in späteren Stadien höhere Temperaturen auf.

Röntgenologische Untersuchungen können für die Diagnostik von Wert sein. Sie zeigen nicht nur die Verdrängung der Eingeweide vom Tumor weg, wobei meist eine Verdrängung der Flexura hepatica coli nach medial oder caudal sichtbar wird, sondern mitunter sind auch Kalkschatten, die bei Teratomen gefunden werden können, oder ein Zweckfelldurchstrahlung zu sehen. Ein intravenöses Pyelogramm ist teilweise hilfreich, um Geschwülste der Niere (Wilms-Tumoren u. Neuroblastome) ausschließen zu können. Die Nieren sind gewöhnlich in normaler Stellung, obwohl in Ausnahmefällen das Nierenbecken und die Kelche zusammengedrückt sein können. Aber die Nieren zeigen dann trotzdem eine normale Funktion. In 80 - 90% der Fälle ist eine leichte bis schwere Anämie festzustellen. Der Schweregrad der Anämie läßt jedoch keinerlei Schluß zu, ob eine maligne oder benigne Lebergeschwulst vorliegt. Als weiterer uncharakteristischer Befund ist nicht selten eine Leukocytose vorhanden. In fast allen Fällen war die Blutsenkung deutlich beschleunigt. Die Laboruntersuchungen sind allgemein von geringem Wert. Die Leberfunktionsprüfungen sind fast immer normal, ausgenommen einige wenige Fälle, bei denen gleichzeitig cirrhotische Veränderungen der Leber angetroffen wurden. Clatworthy und Mitarbeiter (49) weisen darauf hin, daß in Fällen, wo eine Anomalie der Leberfunktionsprüfungen angetroffen wird, die Diagnose "primärer Lebertumor" stark zu bezweifeln sei. Die Beschreiber erwähnen einen Fall, der ein Neugeborenes betraf, welches im Alter von 2 Tagen einen deutlichen Ikterus und eine palpable Masse im Epigastrium zeigte. Die Laboruntersuchung hatte eine Störung der Leberfunktion ergeben. Nachdem bei diesem Neugeborenen im Alter von 3 Wochen wegen Verdacht auf Lebertumor eine Resektion des betroffenen linken Lappens vorgenommen wurde, ergab jedoch die histologische Untersuchung, daß es sich um einen cirrhotischen Knoten und nicht um einen Tumor handelte. Oft wurde, laut Berichten, zur Klärung der Diagnose eine Probelaparotomie und Biopsie erforderlich. Bei der Biopsie ist besondere Vorsicht geboten und besser eine Probepunktion unter Sicht des Auges vorzunehmen, da es sonst im Falle eines cavernösen Hämangioms leicht zu einer nicht mehr zu beherrschenden Blutung kommen kann, die dann unweigerlich den Tod zur Folge hat. In vielen Fällen dürfte aber die laparoskopische Untersuchung schon einen gewissen Aufschluß über das Tumorloiden geben, die aber in der Regel erst bei älteren Kindern möglich ist. Viele der Tumoren haben makroskopisch ein sehr ähnliches Aussehen, so daß die Unterscheidung völlig unmöglich sein kann. Aber selbst bei der Biopsie und der histologischen Untersuchung des Materials kann gelegentlich eine genaue Klas-

sifizierung der Geschwulst unmöglich sein. Clathworthy (49) erwähnte einen Fall, wo auf Grund der histologischen Untersuchung ein gutartiger Tumor hätte angenommen werden müssen und nur die Anwesenheit von Metastasen zeigte den bösartigen Charakter der Geschwulst. Wie erheblich die Schwierigkeiten sind, klinisch die richtige Diagnose "primärer Lebertumor" zu stellen, sollen die folgenden Zahlen veranschaulichen: In den hier gesammelten 284 Fällen konnte in nur 78 Fällen durch die klinische Untersuchung (meist durch Probelaaparotomie oder Laparoskopie) primär die Diagnose richtig gestellt werden. Davon wurden sogar noch einige Fälle durch Zufall als Lebertumoren erkannt, als man die Kinder wegen einer anderen Diagnosesstellung operiert hatte. In 6 Fällen wurde klinisch der Verdacht auf ein Malignom der Leber geäußert und später durch die Obduktion bestätigt gefunden, während in 191 Fällen der Tumor überhaupt erst durch die Autopsie erkannt wurde. Bei den restlichen 4 Fällen war nicht ersichtlich, wie die primäre Diagnosesstellung erfolgt war. In den letzten Jahrzehnten sind aber die diagnostischen Möglichkeiten weiter ausgebaut worden und öfters Probelaaparotomien und Laparoskopien durchgeführt worden, aber trotzdem ist auch in diesem Zerstabschnitt fast in der Hälfte der Fälle die Diagnose erst durch die Sektion gestellt worden.

Ofters wurde von den Autoren auch an einen retroperitonealen Tumor gedacht, meist an einen Wilms-Tumor. In einigen Fällen traten die Symptome praktisch so, daß sogar an eine akute Appendicitis gedacht und diese wegen der Schmerzenbittlichkeit als solche diagnostiziert wurde (berichtet z.B. von McDougall und Garzimos (59) und von Benze (19)). Auch ein luetisches Gumma war vermutet worden (Condat (51), Nobecourt und Ducas (163)). Tatsächlich muß bei dem Auffinden eines Tumors im rechten Oberbauch oder bei den erwähnten Symptomen differentialdiagnostisch an einige der erwähnten Erkrankungen gedacht werden. Das luetische Gumma läßt sich aber bei Untersuchung der Eltern und des Kindes auf Syphilis ausschließen und spielt heute differentialdiagnostisch eine untergeordnete Rolle. Für die Differentialdiagnose kommen der Wilms-Tumor, maligne Blasenkrankheiten, bei älteren Kindern eine Cirrhose oder Hepatitis, die verschiedensten Teratome des Bauchraumes, metastatische Tumoren, eine Tuberkulose und vor allem die Nebennierentumoren, die Sympathoblasten- und Sympathogangliome in Betracht, wenn die ganz ähnlichen Symptome hervorgerufen werden. An die letzteren genannten Geschwülste muß ganz besonders gedacht werden, da diese sehr häufig in die Leber metastasieren und diese, der Leber lokalisiert sind. Diese Erkrankung ist aber fast nur bei Kindern zu

finden und stellt bei Erwachsenen eine außerordentliche Seltenheit dar (Jungmichel (120)). Unter anderem wurden derartige Tumoren von Jungmichel (120), Krepler und Zischka (130), Köttgen (126a) und Wilkins und Ravitch (188) beschrieben. Jungmichels Fall betraf ein neugeborenes Mädchen, bei dem auf Grund der Symptome (gewaltig vergrößerte Leber mit Caput medusae) an einen congenitalen malignen Lebertumor gedacht wurde. Im Alter von 5 Wochen verstarb das Kind, und durch die Autopsie und histologische Untersuchung konnte ein Sympathoblastom diagnostiziert werden. Über ein Neuroblastom des Sympathicus (Sympathogoniom), welches die Leber und Lymphknoten durchsetzt hatte, bei einem 4 jährigen Mädchen, referieren Krepler und Zischka (130). Ein 3 jähriger Knabe ist in dem Bericht der Autoren Wilkins und Ravitch (188) erwähnt. Dieses Kind hatte sich bis zum Alter von 2 $\frac{1}{2}$ Jahren völlig normal entwickelt und zeigte nun Zeichen des Virilismus und ein typisches Cushing-Syndrom. In diesem Falle wurde eine partielle Entfernung des betroffenen rechten Leberlappens vorgenommen und etwa 7 Wochen post op. konnte der Knabe als geheilt betrachtet werden und war im Alter von 6 Jahren nach nochmaliger Untersuchung wohlauf und gut entwickelt. Bei der Operation konnte die rechte Nebenniere nicht aufgefunden werden, weswegen die Autoren annehmen, es handle sich um einen Tumor, der sich aus aberrierendem Nebennierengewebe entwickelt habe. Edmonson (63) nennt von den sekundären Lebergeschwulsten die Sympathogoniome (Neuroblastome) an erster Stelle und weist darauf hin, daß bei den sekundären Tumoren die Leber in toto vergrößert erscheint, während die primären Geschwülste sich von der sonst normalen Leber relativ deutlich abheben sollen. Andere metastatische Tumoren der Leber werden bei Kindern seltener beobachtet, was seine Ursache darin haben mag, daß die primären bösartigen Geschwülste des Kindesalters ein sehr intensives Wachstum zeigen, und die jungen Patienten erliegen schon dem Tumorleiden, ehe es zu einer Metastasierung kommen kann. Am häufigsten werden bei Kindern in der Leber die metastatischen Tochtergeschwülste der Sympathogoniome, der Wilms-Tumoren und der Retinoblastome gesehen.

Eine der dringlichsten Aufgaben, die allerdings schwer zu lösen sein wird, ist eine Verbesserung und Erweiterung der diagnostischen Methoden, um auf der Frühdiagnose der malignen, aber auch benignen Leberneubildungen eine erfolgreiche Therapie aufzubauen, als es bisher möglich war.

C. Verlauf der Tumorerkrankungen, ihre Therapie und Prognose

Wird bei den primären Lebergeschwülsten bösartiger Natur, aber auch bei einem Teil der histologisch als gutartig geltenden Tumoren kein therapeutischer Versuch unternommen, so ist die Prognose in beiden Fällen so gut wie völlig hoffnungslos und die jungen Patienten sind früher oder später alle dem Tod preisgegeben. Deshalb sollten selbst die z.Z. noch geringen therapeutischen Chancen unbedingt genutzt werden. Eine ganz außergewöhnliche Seltenheit stellt der von Clathworthy (49) u.a. zitierte Fall von Lee, 1956 veröffentlicht, dar, wo bei einem Kind ein gewaltiges malignes Hepatom durch Biopsie eindeutig diagnostiziert und keine Behandlung durchgeführt wurde, aber eine spontane Rückbildung auftrat. Zehn Jahre später befand sich das Kind in einem guten Gesundheitszustand. Derartige bemerkenswerte Ausnahmen verdienen unser allgrößtes Interesse; denn würde es gelingen, hinter dieses Geheimnis der Natur - die spontane Tumorrückbildung und Ausheilung der Erkrankung - zu kommen, würde sich vielleicht eine Methode entwickeln lassen, um die Krebserkrankungen auf eine "physiologische" Weise zu behandeln. Dies müßte ja die beste Tumorthherapie überhaupt darstellen.

Das größte Hindernis für die Erforschung dieser Zusammenhänge ist aber die außerordentliche Seltenheit solcher Ereignisse, die eine wissenschaftliche Auswertung ganz erheblich erschweren. Die Vielzahl der an diesen Tumoren erkrankten Kinder sind aber heute leider noch dem Heilungserfolg entzogen. Wie bereits betont, müssen vorerst einmal die diagnostischen Schwierigkeiten überwunden werden. Die große Vielzahl der Tumoren tritt aber erst symptomatisch in Erscheinung, wenn die Tumoren bereits ein beachtliches Ausmaß an Größe erreicht bzw. eine beachtliche Zerstörung des gesunden Lebergewebes verursacht haben. Der zeitliche Verlauf der Erkrankung ist entsprechend dem intensiven und raschen Tumorwachstum kurz. Verschiedene Autoren (u.a. Beyon (24), Bigelow u. Wright (25), Steiner (212)) geben nach dem ersten Auftreten der Symptome eine durchschnittliche Lebensdauer von 4 Monaten an. Neben der gewaltigen Größenzunahme der Geschwulst kommt es im fortschreitenden Verlauf der Krankheit oft zu erheblichen Störungen des Magen-Darmtraktes mit Diarrhoe oder auch Obstipationen und häufig zu dauerndem Erbrechen. Die Patienten können keine Nahrung zu sich nehmen und zeigen nach kurzer Zeit erhebliche Gewichtsverluste und werden kachektisch. Wegen des rapiden Verlaufs erliegen die Kinder häufig nach Operationen infolge ständigen Verfalls bald dem Leiden. Nicht selten treten noch Komplikationen von seiten der Lungen auf, so daß die Kinder infolge ihres schlech-

ten Allgemeinzustandes einer Pneumonie erliegen. Herzversagen ist ebenfalls öfters als Todesursache beschrieben worden. In verschiedenen Fällen, besonders aber bei den cavernösen Hämangiomen, kam es zur Ruptur der Geschwulst und damit zur inneren Verblutung. Oft führt die hochgradige Schwäche mit Anorexie, häufigem Erbrechen und eine rasch fortschreitende Anämisierung und Kachexie innerhalb weniger Wochen und Monate zum Tode. Selbst leichte operative Eingriffe werden von den Kindern in den fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung kaum vertragen und haben sehr oft den baldigen Tod zur Folge. Bei 24 operativen Eingriffen starben 9 Kinder kurz nach der Operation. Aus dieser Tatsache läßt sich mit Sicherheit die allgemeine Labilität und die Herabsetzung der natürlichen Abwehrkräfte derartig erkrankter Kinder ohne weiteres erkennen. Nicht zuletzt kann die Metastasierung mit all ihren Folgen den allgemeinen Verfall erheblich beschleunigen und den Tod herbeiführen.

Benze (19) gibt die Häufigkeit der Todesursachen in folgender Reihenfolge an:

1. Rapide Progression, Kachexie, Koma
2. Metastasen
3. Haematemesis u. Melaena
4. Verblutung
5. Infiltration in große Adern
6. Akute Hepatitis
7. Interkurrente Infektionskrankheiten
8. Hepatorenales Syndrom

Anhand der in dieser Arbeit besprochenen Fälle ist ebenfalls die häufigste Todesursache der progressive Verfall und die Kachexie mit ständig zunehmender Anämie. Metastasierung und Verblutung werden etwa gleich häufig beobachtet, gemeint ist hier einmal die Verblutung durch Ruptur der Geschwulst (hauptsächlich bei Hämangiomen) und nach operativen Eingriffen. Dann folgt das Herzkreislaufversagen, vermutlich als Folge der allgemeinen toxischen Schädigung. Haematemesis und Melaena wurden jedoch nur gelegentlich angeführt. Die Prognose der gut- und bösartigen Lebergeschwulste ist sehr ungünstig, doch scheinen sich den Veröffentlichungen der letzten Jahre zufolge für die benignen Geschwülste die therapeutischen Chancen zu verbessern, so daß in Zukunft doch erfreulichere Ergebnisse zu verzeichnen sein dürften. Für die 194 diskutierten Fälle ergibt sich folgendes Resultat: 20 mal war dem Bericht keine Angabe über den endgültigen Verlauf und den Ausgang des Geschehens zu entnehmen. In 254 Fällen war den Schilderungen die Prognose "katastrophal" zu entnehmen und nur in einem kleinen Teil der Arbeiten (10 Fälle) wird eine gewisse "Heilung" angegeben, aber bei mehreren dieser Fälle wird

eine so kurze Beobachtungszeit nach den therapeutischen Maßnahmen genannt, daß man nicht immer von einer echten Heilung sprechen kann. Von Packard und Palmer (173) werden 3 Kinder mit Hamartomen erwähnt. In einem Fall handelt es sich um ein 3 Monate altes Mädchen, das an einem Angiosarkom der Leber (= Hämangiom mit sarkomatös entartetem Bindegewebe) erkrankt war und mit Röntgenbestrahlung behandelt wurde. Nach 4 1/2 Jahren war das Kind wohl auf. In einem anderen Fall war bei einem 19 Monate alten Knaben durch Laparotomie ein Hamartom des rechten Leberlappens gefunden und ausgeschält worden. Der Junge schien 2 Jahre später völlig gesund. Der dritte Fall schließlich war ein Hamartom des rechten Leberlappens bei einem 1jährigen Knaben, der einige Zeit nach der Operation als geheilt entlassen wurde, aber es liegt hier keine längere Beobachtungszeit vor. Rewell (191) schrieb 1957 über einen 18 Monate alten weiblichen Säugling mit einem Hamartom an der Leberunterfläche. Das Kind wurde nach erfolgreicher Operation als geheilt entlassen. W. Maier (141) referiert 1955 über einen 13jährigen Knaben, bei dem eine Laparotomie durchgeführt und ein gestieltes Hamartom entfernt wurde, welches schon 6 Monate lang Beschwerden verursacht hatte. Der Patient konnte als geheilt und beschwerdefrei entlassen werden. Auch in den beiden letzten Fällen wird keine längere Nachbeobachtungszeit erwähnt. In dem Abschnitt über Cystenleber und Lebereysten wurde schon auf den entsprechenden Fall von Packard und Palmer (173) hingewiesen, bei dem eine durch Trauma entstandene Lebereyste bei einem 2jährigen Knaben erfolgreich operativ entfernt worden war und eine Heilung erzielt wurde. Bei den 26 Teratomen ist nur in einem Fall, von Yarbrough, Evashwick (252) 1956 veröffentlicht, eine Heilung erzielt worden. Von dem Leiden war ein 6 Wochen altes Mädchen betroffen, das im moribunden Zustand im Alter von 11 Wochen operiert wurde. Das ist der einzige Fall, wo eine lange Nachbeobachtungszeit vorliegt. Im Alter von 14 Jahren wurde dieses Mädchen letztmalig untersucht und für völlig gesund und normal entwickelt befunden. 1955 schreiben Christophersen und Corlier (48) von 2 Kindern mit Hamartomen und einem weiteren mit einem Leberzelladenom, die alle drei erfolgreich operiert und als geheilt danach entlassen worden sind. Clathworthy und Mitarbeiter (49) können 1960, ein Jahr nach der Operation eines Gallengangsadenoms bei einem 10 Wochen alten Säugling berichten, daß dieses Kind wohl auf ist. Bei den Leberzellcarcinomen und Sarkomen existiert kein Bericht, der eine Heilung vorweisen könnte, außer dem von Lee veröffentlichten und schon zitierten Fall, wo eine Spontanrückbildung des histologisch gesicherten malignen Hepatoms eingetreten sein soll. Bei allen übrigen Fällen war die Prognose "infaust". Nur ein Teil der an einem Leberzellcarcinom erkrankten Kinder

lebte länger als ein Jahr nach dem Auftreten der ersten Symptome. Solche Berichte stammen von Hansen (98) (Knabe 10 Jahre alt), Beyon (24) (Knabe 15 Jahre alt), Sullivan (222) (Mädchen 5 Jahre alt), Stone (218) (20 Monate männlich), McDougall u. Gatzimos (59) 2 Fälle (11 und 13 Jahre alt, weiblich) und von Baggenstoß u. a. (11) 4 Fälle (7 Monate, 4 1/2 Jahre, 12 Jahre und 13 Jahre alt), alle weiblichen Geschlechts. Diese Kinder, die länger als ein Jahr lebten, waren entweder Schulkinder oder mit Röntgenstrahlen behandelte Säuglinge und Kleinkinder. Bei den Sarkomfällen lebte nur ein Kind etwas länger als ein Jahr, und zwar nach dem Auftreten der ersten klinischen Symptome. Dieser Fall wurde 1932 von Candea (40) geschildert: Ein schon etwas über 14 Jahre alter Knabe wurde wegen eines kleinzelligen Sarkoms im Anschluß an die Operation röntgenbestrahlt und lebte danach noch etwas länger als ein Jahr. Dagegen lebte keines der übrigen Kinder nach dem Erkennen der Symptome länger als 8 Monate. Die meisten Kinder lebten sogar von diesem Zeitpunkt an nur noch wenige Wochen. Die Betrachtung dieser Ergebnisse läßt heute noch allgemein die Prognose der primären Lebergeschwülste, besonders aber der bösartigen, recht düster und trostlos erscheinen. Da die Behandlung der primären Lebertumoren auch heute nur spärlich von eindeutigen Erfolgen gekrönt ist, ist es verständlich, daß über lange Zeit die Meinung vertreten wurde, solche Kinder seien überhaupt hoffnungslos verloren (s. Clathworthy und Boles (49)). Die z.T. viel zu kurzen Beobachtungszeiten bei den behandelten Kindern lassen auch heute noch nicht erkennen, inwiefern wirklich schon Dauererfolge in größerer Zahl zu erzielen sind. Doch sind erste Ansätze für eine mögliche erfolgreiche Therapie zu beobachten.

Galthworthy, Boles und Newton (49) 1966 befassen sich mit den heutigen therapeutischen Möglichkeiten und empfehlen, sobald der Tumor auf einen Leberappen beschränkt ist und noch keine weitere Infiltration oder extrahepatische Metastasierung klinisch nachweisbar ist, die rechte oder linke Lobektomie als praktikable und praktikablere Methode. Auf die Gefahr der Blutung, Gallenperitonitis und den Patientenfolge wird dabei gesondert hingewiesen und ihre Vermeidbarkeit hervorgehoben. Nach Auffassung dieser Autoren kann die Strahlentherapie bei inoperablen Hämangiomen wertvoll sein. Die Frühdiagnose und rasche Operation möglichst im gesunden Gewebe, dürfte z.Z. die einzigste Methode sein, die geringe Heilungschancen für maligne Prozesse bietet. Popper und Schärer (183) befürworten ebenfalls die operative Entfernung der Lebergeschwülste und meinen, inoperable Hämangiome sollten mit Röntgenstrahlen behandelt werden. Clathworthy und Mitarbeiter (49) berichten von 4 Patienten bei denen eine rechte Lobektomie durchgeführt wurde, wobei es kurz

nach der Operation 5 Todesfälle gab. Einer der Patienten verstarb während des Eingriffs an einer Blutung. Im zweiten Fall führte die Luftembolie den Tod herbei und der dritte Fall trat durch eine Staphylokokkenperitonitis ein, die vermutlich durch Ansteckung im Operationssaal erfolgte. Die Verfasser vertreten die Auffassung, all diese Todesfälle seien vermeidbar gewesen. Der vierte Patient verstarb 2 1/2 Monate später zu Hause. (Die Todesursache ist nicht bekannt.) In einem anderen Fall kam es nach erfolgreicher linker Lobektomie zu einer massiven Metastasierung in den rechten Leberlappen. Bei 2 weiteren Patienten wurde im Alter von 5 und 8 Monaten wegen eines Lymphangioms operiert. Beide Kinder sind nach 6 Jahren und 9 Monaten bei guter Gesundheit. Keines dieser erfolgreich und nachbeobachteten Kinder hatte eine Beeinträchtigung der Leberfunktion gezeigt. Kurz nach der Operation war es zwar zu einem vorübergehenden Wachstumsstillstand gekommen und die Kinder nahmen einige Wochen nicht an Gewicht zu, um sich dann aber völlig normal zu entwickeln. Baggenstoß, Logan und Hallenbeck (11) teilen 11 Fälle von primären Lebercarcinomen mit. 9 davon wurden behandelt. Zwei Knaben im Alter von 8 und 11 Monaten wurden operiert. Ersterer lebte nach der Tumorexcision nur noch 4 Tage, der zweite Knabe lebte noch 6 Monate nach der Operation. mußte aber zu diesem Zeitpunkt wegen Lungenmetastasen bestrahlt werden. Eine Resektion wurde bei einem 2 1/2-jährigen Mädchen durchgeführt, aber es lebte danach nur noch 2 Monate. In den restlichen 6 Fällen handelt es sich um 5 Mädchen im Alter von 7 Monaten, 4 1/2 Jahren, 10, 12 und 13 Jahren und um einen 5 Monate alten Knaben, die von den Tumorleiden betroffen waren und einer Strahlentherapie zugeführt wurden. Nur zwei der mit Röntgenstrahlen behandelten Kinder lebten nach der Therapie noch 2 Jahre, alle anderen sind kurz nach der Behandlung dem Leiden erlegen. Aufmerksamkeit verdient die Mitteilung von Köttgen und Wolf (126) über Therapieversuche mit dem Zytostatikum Endoxan, welches hier erstmalig bei 4 Kindern mit malignen Erkrankungen erprobt wurde. Da sich aber die Behandlung mit den Zytostatika noch in den Anfängen befindet, ist sie in ihrer endgültigen Wirksamkeit noch nicht zu beurteilen.

III. BERICHT ÜBER 5 FÄLLE VON LEBERTUMOREN IN DEN LETZTEN 10 JAHREN AUS DER KINDERKLINIK DER UNIVERSITÄT MAINZ

1. Kind: L.Th. (Aufnahmenr. 401/53)

Der 9 3/4 Jahre alte Knabe kam am 3.3.1953 in schwerstkrankem Zustand zur Aufnahme in die Universitätskinderklinik Mainz.

Die Eltern des Kindes sind gesund, ebenso die zwei jüngeren Geschwister. Es lagen keine ernsteren Erkrankungen in der engeren Familie vor, insbesondere keine Erkrankungen des Leber- und Gallengangsystems.

EA: Das Kind hatte sich in den ersten drei Lebensjahren normal entwickelt. In den folgenden Jahren klagte der Knabe wiederholt über stärkere Kopfschmerzen, die besonders in den Sommermonaten aufgetreten waren und stets mit Erbrechen einhergingen. Das Erbrochene zeigte keine Blut- oder Gallenbeimengungen. Im November 1952 wurde das Erbrechen immer häufiger. Jetzt war das Erbrochene gallig-grün verfärbt. Der Patient klagte jetzt erstmalig über Leibschmerzen und hatte Temperaturen bis 39,6°C. Nach 14tägiger Bettruhe und Diätbehandlung besserte sich das Befinden. Es war während dieser Behandlung kein Ikterus aufgetreten. Der Stuhl war von normaler Farbe, der Urin aber bierbraun. Zwei Monate später klagte das Kind über Müdigkeit und Mattigkeit. Es nahm rasch an Gewicht ab, machte einen kränklichen Eindruck und klagte bald über Schmerzen in der rechten Schulter sowie erneut über Kopf- und Leibschmerzen. Wiederum traten Fieber und Erbrechen auf. Die Haut verfärbte sich jetzt leicht bräunlich, aber ein Ikterus lag nicht vor. Schon nach geringen Anstrengungen bekam das Kind stärkeres Herzklopfen. In den letzten Tagen war eine Vorwölbung unter dem rechten Rippenbogen entstanden, welche sehr schmerzhaft war und sich nach 4 Tagen wieder zurückgebildet hatte. Nach erfolgloser hausärztlicher Behandlung kam das Kind zur Klärung der Diagnose in die Klinik. Bei der Aufnahmeuntersuchung machte der Junge einen schwerkranken Eindruck. Er war schwer dystroph. Das Abdomen war prall gespannt und stark vorgewölbt. Der Palpationsbefund ergab eine hochgradig vergrößerte Leber, die rechts bis 1 QF oberhalb des Beckenkammes reichte. Der rechte untere Leberrand war sehr druckempfindlich. Das Abdomen zeigte oberhalb des Nabels eine deutliche Venenzeichnung. Die Laboruntersuchungen ergaben folgende Werte:

BSG 20/45 Blutbild: 4,4 Mill.Ery
 14 000 Leuco
 80 % Hb

Serumbilirubin: gesamt 0,67 mg%
 direkt 0,13 mg%

Thymol 2 E

Urinuntersuchung: Ew + Urobilinogen +/-

Nach 2 Tagen wechselnden Befundes wurde zur endgültigen Klärung der Diagnose eine Probeparotomie und Probeexcision vorgenommen. Die histologische Untersuchung des probeexzidierten Materials ergab die Diagnose: Lebercirrhose. Eine halbe Stunde nach der Operation verstarb der Knabe an akutem Herz-Kreislaufversagen.

Anschließend wurde eine Sektion durchgeführt, bei der ein Lebertumor mit Metastasen in sämtlichen Lungenlappen und Einbruch des Tumors in die Äste der Pfortader gefunden wurde. Die mikroskopische Untersuchung führte zu der endgültigen Diagnose: Lebercirrhose und medulläres Carcinom der Leber mit Metastasierung in die Lunge und die Pfortader.

2. Kind: R. Fr. (Aufnahme-Nr. 2325/55)

Bei dem 4 1/2 Monate alten weiblichen Säugling war in der Mütterberatung ein Tumor im rechten Oberbauch aufgefallen, weshalb das Kind am 3.11. 1955 in die Klinik eingewiesen wurde.

Die Eltern bemerkten keine krankhaften Veränderungen bei dem Kinde. Es war dem Alter entsprechend entwickelt, nahm gut an Gewicht zu und machte einen normalen gesunden Eindruck. Bei der Aufnahmeuntersuchung in der Klinik zeigte sich eine leichte Leukozytose von 12 400. Die übrigen Blut- und Harnbefunde waren normal. Bei der Palpation des Abdomens konnte man einen etwa pflaumengroßen, ziemlich empfindlichen Tumor feststellen. Bei der MDP zeigte sich eine Verdrängung des Darmes unterhalb der Leber von rechts lateral, die den Verdacht auf einen Tumor unterstützte. Am 16. Tage des Klinikaufenthaltes wurde eine Operation vorgenommen, wobei ein etwa haselnußgroßer Tumor von solider Konsistenz lokalisiert am rechten Leber- rand über der Gallenblase, in toto exstirpiert werden konnte. Das Kind erholte sich nach der Operation rasch. Der Tumor wurde histologisch untersucht und als primäres Leberzellcarcinom klassifiziert. Nach Rücksprache mit den Eltern wurde das Kind in häusliche Pflege entlassen. Einem Bericht des behandelnden Hausarztes zufolge hat sich das jetzt 6jährige Mädchen gut entwickelt und ist gesund.

3. Kind: J. B. (Aufnahme-Nr. 893/58, 237/60, 80/60)

Der 10 Jahre alte Knabe wurde wegen einer vermutlich virusbedingten Hepatitis am 19.8.1957 erstmals zur klinischen Behandlung in der Universitäts- klinik Mainz aufgenommen.

Seit dem Frühjahr 1957 klagte das Kind über Schmerzen im Oberbauch. Außerdem traten Erbrechen und Fieber bis zu 39°C auf. Als sich die Beschwerden verstärkten, wurde das Kind unter der Verdachtsdiagnose Appendicitis am 3.8. 1957 in die chirurgische Abteilung der Universitätskliniken Mainz eingewiesen. Als sich dieser Verdacht nicht bestätigen ließ und eine Leber- und Milzvergrößerung auffiel, erfolgte die Verlegung in die Universitätskinderklinik Mainz, wo das Kind nun weiterhin klinisch betreut wurde.

Die Leberfunktionsproben waren mit Ausnahme des Takata normal. Die röntgenologische Darstellung der Gallenblase mit Biligrafin war nur angedeutet. Eine anikterische Hepatitis wurde vermutet. Interkurrent kam es zu einer Influenza-A-Infektion, die eine Myocarditis zur Folge hatte. Nach ausgiebiger Behandlung der Hepatitis und auch der Myocarditis wurde das Kind aus der Klinik in die poliklinische Behandlung entlassen. Als hier erneut eine Lebervergrößerung festgestellt wurde, erfolgte zum zweiten Male die stationäre Aufnahme (am 25.4.1958). Zu diesem Zeitpunkt war die Milz bis zu einem QF unterhalb des linken Rippenbogens zu tasten, und die Leber war 1 1/2 QF unterhalb des rechten Rippenbogens palpabel. Beide Organe zeigten eine derbe Konsistenz. Die Leberfunktionsproben fielen leicht pathologisch aus (Thymol 2,5m Bilirubinwerte: gesamt 1,2 mg%, direkt 0,9 mg%). Zeichen einer portalen Stauung lagen nicht vor. Eine beginnende Lebercirrhose wurde angenommen. Nach einer dreimonatigen Proheparkur, Diät und Bettruhe war der Patient in gutem Allgemeinzustand und konnte ohne Beschwerden entlassen werden. Das Kind blieb wiederum in ambulanter Kontrolle. Zu einer dritten stationären Aufnahme kam es am 11.1.1960, da sich Milz und Leber konstant vergrößerten. (Die Milz war jetzt um 3 QF und die Leber um 2 QF verbreitert.) Die Leberfunktionsproben waren im Vergleich zu den vorangegangenen Untersuchungen unverändert. Auch fiel jetzt ein leichter Meteorismus auf. Zeichen für eine portale Hypertension fehlten auch jetzt. Eine Operation wurde diskutiert, aber in Anbetracht der augenblicklich fehlenden Progredienz des Leidens sowie wegen der fehlenden Zeichen einer Stauung noch Abstand genommen. Am 29.1.1960 erfolgte die vierte Aufnahme, nachdem der Patient am 20.1.60 gebessert entlassen worden war. Die diesmalige Aufnahme erfolgte auf Grund spontaner Blutungen aus dem Magen-Darmtrakt und einem in der Zwischenzeit entstandenen Ascites. Obwohl röntgenologisch keine Oesophagusvarizen festzustellen waren, war das Relief des Oesophagus doch verdächtiger als bei vorangegangenen Untersuchungen. Als einzige pathologische Veränderung bei den Leberfunktionstesten fand sich diesmal ein pathologischer 2 Farbstofftest (10 sec 45 %). Der Ascites sprach nicht auf Diuretica an. Nach vorübergehendem Sistieren der Blutungen trat 13 Tage nach der Aufnahme erneut eine gerin-

ge Blutung auf, die lediglich im Stuhl auftrat. Kurze Zeit darauf kam es zu massivem Bluterbrechen. Der Allgemeinzustand verschlechterte sich und die beabsichtigte Verlegung zur Operation in eine andere Klinik mußte jetzt trotz des schlechten Allgemeinzustandes erfolgen. Über die Ursache der portalen Stauung bestand noch keine klare Vorstellung. Eine Lebercirrhose wurde immer wieder diskutiert und auch an die Möglichkeit eines angeborenen portalen Hindernisses gedacht. Nachdem die Blutungen zum Stehen gebracht werden konnten, gelang es nicht, den Zustand des Kindes so weit zu bessern, um es einer Operation zuführen zu können. 5 Tage danach verstarb der Knabe. Bei der Sektion fand sich ein primäres Lebercarcinom mit Einbruch in die Vena porta. Eine Metastasierung wurde nicht beobachtet.

4. Kind: W.H. (Aufnahme-Nr. 2084/58)

Das 4 1/4 Jahre alte Mädchen, mit einer Größe von 1,37 m und einem Gewicht von 28,6 kg, kam am 9.10.1958 zur Aufnahme in die Universitätskinderklinik Mainz.

Seit Anfang September des Jahres war der Mutter eine Vergrößerung des Leibumfangs, Müdigkeit und eine zunehmende Inappetenz des Kindes aufgefallen. Das Kind hatte kein Fieber; gelegentlich morgens Verschleimung und Hustenreiz. In den letzten Tagen vor der Einweisung war Erbrechen aufgetreten. Bei der klinischen Untersuchung des Kindes fiel ein stark über das Thoraxniveau ragendes Abdomen mit deutlicher Venenzeichnung auf. Bei der Palpation des Abdomens fand sich ein großer, derber, leicht verschieblicher Tumor, der fast bis zur Symphyse reichte. Insgesamt ließ sich der Tumor weder nach rechts oben noch nach links abgrenzen. Leber und Milz waren ebenso wie die Nieren nicht abgrenzbar. Die Lungengrenzen waren durch den hochstehenden Tumor bei der Atmung kaum verschieblich. Die übrigen Organe zeigten keinen auffallend pathologischen Befund.

Bei den blutchemischen Untersuchungen ergab sich eine leichte Hypoglykämie sowie ein erheblich erhöhter Cholesterinspiegel (988,2 mg%). Die Leberfunktionsproben waren normal. Bei einer Kontrastdarstellung der Nieren fand sich das rechte Nierenbecken gut dargestellt, jedoch stark nach unten verlagert. Die MDP zeigte, daß der Magen bis in kleine Beckenhöhe verdrängt war. Der Ausgang des Tumors von den Nieren oder eine Beteiligung des Magen-Darm-Traktes konnte ausgeschlossen werden. Bei einem Cholecystogramm kam die Gallenblase nicht zur Darstellung. Die Diastasebestimmung im Blut und Harn war normal. Der wiederholte Nüchternblutzuckerwert wiederum nur 50 mg%. Im Urin befanden sich vereinzelt Leukozyten. Die bakteriologische Urinuntersuchung ergab keinen Anhalt für eine

entzündliche Reaktion. Die BSG war mit 6/15 normal, Blutbild:

Hb: 74%, Ery: 3,66 Mill., Leuko: 4800

Der Verdacht, daß es sich um einen von der Leber ausgehenden Tumor handelte, verdichtete sich schon nach dem Palpationsbefund. Zur weiteren Klärung der Diagnose wurde eine Laparotomie vorgenommen, bei der sich der Tumor als zur Leber zugehörig erwies. Schon makroskopisch zeigte der Lebertumor malignes Aussehen. Das zur mikroskopischen Untersuchung entnommene Material ergab die pathologisch-histologische Diagnose: Carcinoma hepatocellulare. Daneben wurde eine beträchtliche Lipoidspeicherung in den Reticulumzellen festgestellt. Postoperativ kam es zu einer erheblichen Verschlechterung des Allgemeinzustandes, der durch eine Peritonitis hervorgerufen wurde. Nach Besserung des Allgemeinzustandes, der mit antibiotischer Behandlung erzielt wurde, wurde die Patientin in Anbetracht der ungünstigen Prognose und auf ausdrücklichen Wunsch der Eltern nach Hause entlassen. Wenige Tage danach verstarb das Kind. Eine Sektion wurde nicht durchgeführt.

5. Kind: Schm.S. (Aufnahme-Nr. 768/60)

Ein zwei Monate alter Säugling mit einem Gewicht von 5340 Gramm und einer Körperlänge von 62 cm kam schwerstkrank am 4.4.1960 zur Behandlung in die hiesige Kinderklinik. Die Mutter des Kindes war vom Frauenarzt auf Grund einer Untersuchung während der Schwangerschaft auf eine Toxoplasmose hingewiesen und dementsprechend behandelt worden. Die Schwangerschaft verlief komplikationslos und die Geburt regelrecht. Der Vater des Kindes war gesund. Das Kind war in den ersten Wochen nach seiner Geburt gut gediehen, hatte die Nahrung gut genommen und sich gut entwickelt. Nach 6 Wochen trat ein Hautausschlag auf, der mit Cortisonsalbe behandelt wurde und nach einer Woche abheilte. Etwa eine Woche später trat eine Dyspepsie ein. Den Eltern fiel zu dieser Zeit auf, daß das Kind sehr blaß war und um den Mund eine leichte blau-grüne Färbung zeigte. Das Kind wurde in den nächsten Tagen sehr unruhig und hatte offensichtlich starke Schmerzen. In dieser Zeit bemerkten die Eltern ein etwas aufgetriebenes Abdomen. Am 27.3. erfolgte zum erstenmal die Einweisung des Kindes in ein auswärtiges Krankenhaus, von wo es am 4.4.1960 zur weiteren Klärung der Diagnose in die Universitätskinderklinik Mainz übernommen wurde.

Aufnahmeuntersuchung: Der Säugling machte bei der Aufnahme keinen kranken Eindruck. Er befand sich in einem guten EZ und AZ. Durch klinische Untersuchungen konnte die Diagnose einer hämolytischen Anämie nicht bestätigt werden. Die Leberfunktionen waren etwas vermindert. Palpatorisch fiel eine leichte Milzvergrößerung und ein Tumor, der von der linken Flan-

kengegend ausging, auf. Die zunehmende Anämie wurde nun als sekundär aufgefaßt. Ein Sternalpunktat des Kindes zeigte keinerlei pathologische Veränderungen. Auch im peripheren Blut konnten keine pathologischen Blutzellen festgestellt werden.

Verlauf: Da die Leber an Größe immer mehr zunahm und ihre Oberfläche zu tasten war, konnte an dem Vorhandensein eines Tumors kaum noch gezweifelt werden. Eine Probelaparotomie zur weiteren Klärung der Diagnose wurde durchgeführt. Es zeigte sich, daß der Tumor wie vermutet von der Leber ausging. Die Leber erreichte auf der rechten Seite das kleine Becken und hatte sich auch links bis in den Unterbauch ausgebreitet. Das zur pathologisch-histologischen Untersuchung entnommene Gewebe ergab die Diagnose eines klein und indifferentzelligen Carcinoms. Es wurde aus diesem Grunde sofort eine Behandlung mit Endoxan eingeleitet. Unter dieser Therapie bildete sich der Tumor zurück. Das Kind erholte sich und nahm zu. Nach peroraler Endoxangabe, die an die i.v.-Behandlung angeschlossen wurde, verschlechterte sich der Zustand innerhalb weniger Tage wieder. Der Tumor wurde in der Folgezeit größer. Es traten jetzt septische Temperaturen auf. Nach einer Woche wurde die i.v.-Endoxantherapie wieder begonnen. Es kam erneut zum Rückgang des Tumors, allerdings nicht mehr zu einer Besserung des AZ. Eine Röntgenkontrolle der Lunge zeigte eine allgemeine Carcinose. Es kam dann ganz akut zu einem Spontanpneu, der von einem Tumordurchbruch verursacht wurde. Das Kind kam unter den Zeichen eines Atemstillstandes und Herzversagens zu Tode.

Anmerkung: Dieser Fall wurde in der Tabelle der Lebercarcinome mit aufgeführt, da er bereits 1960 in der "Medizinischen Klinik" unter dem Thema der Endoxantherapie erwähnt wurde.

IV. DIE ÄTIOLOGIE UND PATHOGENESE DER PRIMÄREN LEBERTUMOREN UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DER FÄLLE MIT LEBER- CIRRHOSE

Die Ätiologie und Pathogenese der Lebertumoren ist nach wie vor weitestgehend ungeklärt, und was man von ihrer Entstehung zusammenfassend sagen kann, ist größten Teils auf Hypothesen aufgebaut. Vor allem kann man aber die Ergebnisse aus der tierexperimentellen Leberkrebsforschung - hier stehen die Azo-Verbindungen im Vordergrund - und die Untersuchungen über die Diäteinwirkungen, die für die Tumorentstehung bei Erwachsenen noch mit einem gewissen Wahrscheinlichkeitsgrad angewandt werden können, auf Säuglinge, Kleinkinder und Kinder, die in der Altersgruppe von 0 - 5 Jahren am häufigsten betroffen sind, kaum anwenden, da entsprechende Vergleiche nicht ohne weiteres gezogen werden können und die Untersuchungen über Mangelernährung und Krebsentstehung für diese Altersgruppe überhaupt nicht vorliegen. Derartige Diäteinwirkungen durch proteinarme Kost nimmt Berman (22 u. 23) als Ursache für die Entstehung des primären Lebercarcinoms bei den Bantunegern an. Durch vergleichende Tierversuche mit entsprechenden Fehlernährungen konnte in seltenen Fällen auch Leberkrebs erzeugt werden (Kaufmann-Staemmler (121)). Auch Milch- und Eigelbverfütterung, Vitaminmangel sowie Cholinmangel führten zu ähnlichen Ergebnissen (Kaufmann-Staemmler (121)). Wie oben betont, lassen sich diese Ergebnisse kaum für das Kindesalter auswerten. Hinzu kommt, daß im Tierversuch nicht in allen Fällen, ja sogar nur bei der Minderzahl der Versuchstiere, ein Leberkrebs erzeugt werden konnte. Es müssen demzufolge noch weitere pathogenetische Faktoren hinzukommen, die aber noch immer unbekannt sind. So bleibt uns keine andere Wahl, als die verschiedenen Hypothesen über die Tumorentstehung zur Grundlage zu nehmen und sie gegeneinander abzuwägen.

Bei der Besprechung der Hamartome wurde bereits auf die Fragestellung hingewiesen, die verschiedene Untersucher diskutieren, ob es sich nämlich hier überhaupt um eine echte Tumorbildung handelt. Poppe und Schäfer (183) vertreten die Meinung, Hamartome würden eine Zwischenstellung zwischen Tumor und Mißbildung einnehmen, da das "fehlgebildete Gewebe" manchmal Tumoreigenschaften aufweise. Damit wird der Meinung von Ribbert und Bruchanow (zit. n. Kaufmann-Staemmler (183)), die für die Entstehung der Hamartome als Ursache eine Gewebsmißbildung annehmen, gewissermaßen beigegeben. Eine andere Theorie nimmt z. T. eine wahre Gefäßneubildung an, die mit dem Eindringen von wucherndem Bindegewebe beginnen soll (Roggenbau, zit. n. Kaufmann (183)). Die Ansicht, daß es sich um Kapiliarekta-

sien handele, die mit einem primären und sekundären Leberzellschwund einhergehen und der sekundäre Wucherungsvorgänge folgen würden, ist zugunsten der beiden vorgenannten Theorien zurückgedrängt worden (so auch Kaufmann-Staemmler (183)). Kaufmann und Staemmler (1958) geben eine echte Geschwulstbildung und autonomes Wachstum dieser "Mißbildung" zu. Packard und Palmer (173) beschreiben bei einem 3 Monate alten Kind ein Angiosarkom (als ein Hämangiom mit sarkomatös entartetem Bindegewebe) und leiten daher ab, solche Tumoren könnten auch angeboren sein. Auf die Abstammung dieser Tumoren und der Hämangioendotheliome (Sarkome) von Resten mesenchymaler Zellen wird von einigen Verfassern hingewiesen (Roth (196b) 17. 8, Webster (234) 1938, McRae (189) 1935). Die Verfasser stimmen somit praktisch der Annahme vom embryonalen Ursprung dieser Geschwülste zu. A. v. Albertini (3) findet die Frage und deren Bejahung, ob es sich um eine echte Geschwulstbildung handelt, durchaus berechtigt. Von dem Standpunkt ausgehend, es liege eine echte Geschwulstbildung vor, geht er weiter und schließt eine mögliche Beziehung zum Hämangioendotheliom ein, welches gewissermaßen als "bösartige Variante" vom *Cavernoma simplex* aufzufassen sei. Dieser Gedankengang scheint wirklich berechtigt, denkt man nur an den eben zitierten Fall des Angiosarkoms, so könnte man in diesem Tumor eine Vorstufe des Sarkoms sehen. Kaufmann (183) bemerkt, es sei zuweilen schwierig, die Hamartome von den Hämangioendotheliomen abzugrenzen. Kohn (125) teilt mit, es seien auch enge Beziehungen und Übergänge zwischen dem Hamartom und Lebercarcinom beobachtet worden. Dieser Gruppe der kavernösen Hämangiomen (Hamartomen) muß wohl ein echter Geschwulstcharakter zuerkannt werden, was eine ursprüngliche Mißbildung als Ausgangspunkt ja nicht auszuschließen braucht. Jedenfalls ist die Vermutung einer embryonalen Anlage durchaus nicht von der Hand zu weisen, da eine große Anzahl der bei Kindern beschriebenen Fälle sich nicht nur bei Kleinkindern, sondern auch bei Neugeborenen und Säuglingen ereignete (s. Tabelle 2). Von den 17 bereits erläuterten Fällen waren 16 unter dem Alter von 2 Jahren gesehen worden und nur ein Kind, beschrieben von Maier (141), war schon älter (Knabe, 13 Jahre alt). Vielleicht neigen diese Kavernome gerade bei sehr jungen Kindern zu einem intensiven Wachstum und treten deswegen schon frühzeitig in Erscheinung, denn die Zellen und Gewebe zeigen ja gerade bei Säuglingen und Kindern eine wesentlich größere Wachstumspotenz, als es bei älteren Menschen der Fall ist. Allerdings müßte man, sollte eben Gesagtes zutreffen, dann auch eine Entstehung der Hamartome außerhalb der Foetalperiode annehmen, denn es wäre sonst unerklärlich, daß diese Geschwülste, die doch oft bei älteren Menschen als unbedeutende Nebenfunde gesehen werden, nicht öfter bei Kindern in Erscheinung treten.

Einheitlicher ist die Auffassung über die Zusammenhänge zwischen der Hyperplasie, den Leberzelladenomen und dem Leberzellkrebs. Von Engelhardt (64) wurde 1898 noch eine angeborene Anlage zum solitären Leberzelladenom angenommen. Heute sieht man die Entstehungsursache in einem Untergang von Lebergewebe, dessen Ursache aber wiederum sehr verschieden sein kann. Eine Folgeerscheinung dieser Leberzelldegeneration sind die regeneratorschen Vorgänge, die zur Adenombildung führen können. Von Henke und Lubarsch (102) wurde deswegen angeführt: "Von den häufigen knotigen Hyperplasien ist nur ein Schritt zu unter ähnlichen Bedingungen auftretenden multiplen Adenomen der Leber..." Die Autoren meinen, deswegen sei die knotige Hyperplasie kaum vom Adenom zu trennen. Zum Leberzellcarcinom bestehen enge Beziehungen, aber eine Abgrenzung gegen dieses ist durch die fehlende Metastasierung und das Fehlen des zerstörenden Wachstums möglich. Der Zusammenhang von Lebercirrhose, Zerstörung des Lebergewebes und das folgende regeneratorsche Wachstum bis zum Adenom bzw. Leberzellcarcinom sei hier schon einmal angedeutet. Fließende Übergänge vom Leberzelladenom zum Leberzellkrebs werden von Kaufmann-Staemmler (121) als unbezweifelbar angesehen und auf die manchmal histologisch auftretenden differentialdiagnostischen Schwierigkeiten, beide Formen unterscheiden zu können, wird hingewiesen. Dieser Übergang vom Adenom zum Carcinom wird auch für das Kindesalter für möglich gehalten (Köhn (125) 1955). Aber auch hier sind uns die wirklich auslösenden Ursachen für die Pathogenese nicht eindeutig bekannt. Wie weit die Gedanken über die exogenen Noxen auf das Kindesalter zu übertragen sind, ist ebenfalls vollkommen unklar und unbestimmt.

Die Annahme, die Teratome bzw. Mischgeschwülste der Leber seien alle angeboren, scheint logisch und berechtigt und wird von keinem der Autoren im Schrifttum bestritten. Offen bleibt jedoch die Frage, in welchem Abschnitt der embryonalen Entwicklung es zu dieser Anlage des Teratoms kommt. Herxheimer (106) glaubt, Teratome entstehen auf Grund embryonaler Keimausschaltung und nimmt dafür eine sehr frühe Terminationsperiode an. Nissel (162) hatte 1928 bei einem 48 cm langen neugeborenen Mädchen ein vom rechten Leberlappen ausgehendes Teratom beschrieben. Histologisch fand er die Geschwulst aus Epithelien bestehend, die stark an Lebergewebe erinnerten. Teils fand er reifes und embryonales Bindegewebe sowie zahlreiche Inseln von Knorpel und Knochengewebe. Nissel (162) führt diese Geschwulst auf ausgeschaltete Epithel- und Bindegewebszellen der embryonalen Leberanlage zurück. Die Knorpel- und Knochenentwicklung erklärt er durch den Begriff der "progressiven Metaplasie". Mit größter Wahrscheinlichkeit nimmt Fischer (69) eine Ent-

wicklungsstörung der befruchteten Eizelle oder eine Störung der Furchungs-
zelle als ätiologischen Faktor für die Teratombildung an. Unter den Mischge-
schwülsten gibt es solche, die ein ausgesprochen bösartiges Wachstum und
eine massive Metastasierung zeigen. Für diese Tumoren scheint nach Auf-
fassung Fischers auch eine spätere embryonale Periode in Frage zu kommen,
und es wird weiterhin von ihm angenommen, daß die bis dahin regelrecht
entwickelten Körperzellen durch exogene Reizwirkung getroffen werden und
so zur Teratombildung führen. Eine transplacentale Übertragung von Cancero-
genen von der Mutter auf das Kind wäre allerdings nicht ausgeschlossen. Hip-
pel (109) hat 1910 ebenfalls schon an einen späteren Zeitpunkt der Teratom-
bildung in der Embryonalzeit gedacht. Hippel (109) glaubt, daß ein Teil der
schon differenzierten Leber- und Bindegewebszellen der Leberanlage aus un-
bekannten Gründen zu einer pathologischen Wucherung übergehe, wobei eini-
ge Zellen umdifferenziert würden und so zur Knorpelbildung und Verhornung
einiger Zellen führe. Es wird also allgemein eine Störung der primären Leber-
anlage vorausgesetzt. Durch Metaplasie sollen die Leber und Bindegewebs-
zellen in Plattenepithel, Knorpelgewebe usw. umgewandelt werden. Als Ur-
sache dieser Tumorbildungen werden auch von Leffers (134) 1942 primäre Stö-
rungen der Leberanlage, Keimversprengung oder Bildungsanomalien angeführt.
Roth (196b) will ebenfalls die heterotropen Geschwulstanteile wie Knorpel-
und Knochengewebe, Plattenepithel und Hornperlen als metaplastische Bil-
dungen und Differenzierungen aufgefaßt wissen. Hartz und van d. Saar (100)
schildern 1945 einen Fall eines weiblichen Neugeborenen, welches von Ge-
burt an schon einen Abdominaltumor erkennen ließ. An der Nabelschnur hat-
te man auch schon ein Teratom gefunden. Die Verfasser vertreten die Mei-
nung, die Tumoren des Nabels und der Leber seien gleichen Ursprungs und
hätten sich im Laufe der Entwicklung voneinander getrennt. Ein Teil sei dann
in die sich schnell entwickelnde Leber eingetreten. Vorwiegend dürfte es sich
aber bei den Teratomen um Geschwülste handeln, die in der Leber auch pri-
mär entstanden sind, sei es nun, daß andere Gewebskeime in die Leber ver-
sprengt sind oder daß die embryonalen Leberzellen mit dem zugehörigen Bin-
degewebe eine abartige Entwicklung einschlagen, denn es wird doch in allen
derartigen Geschwülsten das Lebergewebe am Gesamtaufbau des Tumors be-
teiligt gefunden.

In dem Bericht von Olesen (166), wo eine bei einem fast 2jährigen Knaben
diagnostizierte Mischgeschwulst beschrieben wird, wird durch die histologi-
sche Beschreibung ziemlich eindeutig der embryonale Ursprung dargestellt.
Die osteoide Substanz, die in diesem Tumor gefunden wurde, wird ebenfalls

auf eine Entwicklung aus undifferenzierten Zellen zurückgeführt. Sicher scheint bis heute die Entwicklung der Lebermischtumoren in der Embryonalperiode. Die auslösenden Ursachen für diese Entwicklung sind aber noch völlig unklar, und alle ergänzenden Beifügungen über Ursache und Zeitpunkt der Entwicklung sind hypothetisch, aber durchaus sehr interessant.

Auch Sarkome der Leber werden mit so hinreichender Häufigkeit bei Neugeborenen und jungen Säuglingen gefunden, um die Annahme, diese Tumoren seien ebenfalls embryonalen Ursprungs, zu rechtfertigen. Von den zuvor diskutierten 54 Fällen ereigneten sich 41 Fälle bei Kindern unter dem Alter von zwei Jahren. Herxheimer (106) fand, wie schon berichtet, Lebersarkome auffällig oft bei Kindern und schloß daraus, ein Teil der Fälle sei als angeboren zu betrachten, und die embryonale Anlage dazu, beruhend auf einer anormalen Entwicklung des Bindegewebes, sei anzunehmen. Nielsen (161) stimmt 1951 dieser Feststellung zu. Henke und Lubarsch (102) geben die Beteiligung der Kinder am Gesamtkrankengut der Sarkomfälle mit 27% an und schlußfolgern gleichfalls einen Zusammenhang mit Anomalien in der Entwicklungsgeschichte daraus. Ebenso Johan (119). Abweichend ist die Auffassung von Candea (40), der ein Lebersarkom bei einem Kind beschreibt, und in seiner Mitteilung darauf hinweist, er habe in einer Familie bei 5 Personen, die im Alter von 19-23 Jahren verstarben, Sarkome der Lunge, des Knochens und der Leber gefunden, und somit könne wohl eine vererbliche Konstitution vorliegen. Im Schrifttum ist dieser Vermutung zwar nicht widersprochen worden, aber es liegen auch keine ähnlichen Berichte vor, und es wird auch von keinem anderen Beschreiber eine konstitutionelle Vererbung für diese Geschwülste angenommen. Die Häufung von Sarkomen in dieser Familie könnte auf einen außerordentlichen Zufall oder noch eher darauf beruhen, daß diese Kinder alle von einem unbekannten Faktor, der die Geschwulstbildung auslöste, getroffen worden sind. Ob auch hier Diätfehler zur auslösenden Ursache gehören können, ist unbekannt, wäre aber denkbar. Kunstadter (131) beruft sich auf Foote und stimmt dessen Gedankengang zu. Foote nimmt die Entwicklung dieser Lebergeschwülste aus embryonalen Zelleinschlüssen an und glaubt, das Endothel, welches seinen embryonalen Charakter nicht verloren hat, sei der Ausgangspunkt. Für die Erwachsenen wird von ihm die Entwicklung aus gutartigen Angiomen für möglich gehalten. Sweed und Weinberg (224) verweisen auch auf diese Theorie und zitieren noch Harwald, der an eine Anomalie in der Leberanlage als auslösende Ursache denkt. Friederici (74) nimmt den gleichen Standpunkt wie Harwald ein. Von Holt (113) wird angeführt, das Adenom der Leber könne zum Sarkom umgewandelt werden. Für das Hämangioendotheliom führt Ruggeri (198) die

Autoren Neuberger und Singer an, die als Ursache für seine Entstehung eine congenitale abnorme Beschaffenheit des Kapillarsystems der Leber angeben. Dem diffusen Hämangioendotheliom gestehen diese Autoren ein echtes multizentrisches Geschulstwachstum zu. Dieser Denkweise pflichtet Blauel (28) 1942 in etwa bei, indem von einer Systemerkrankung der Kapillaren gesprochen wird. Die Autorin plädiert dafür, daß es sich um einen embryonalen Anlagefehler des ganzen Kapillarsystems der Leber handelt und um eine zelluläre Mißbildung, die für die Geschulstentstehung die Grundlage bilden soll. Im Gegensatz zum kindlichen Krankengut, wo keine Cirrhose in Kombination mit dem Sarkom zu finden ist, waren nach der Berechnung Herxheimers (106) bei Erwachsenen 33% der Fälle mit einer Cirrhose vergesellschaftet, von der vermutet wird, daß sie der Tumorbildung vorausgeht. A.v. Albertini (3) errechnete, daß etwa 50% der Fälle von Hämangioendotheliomen in einer cirrhotischen Leber gefunden werden. Henke und Lubarsch (102) weisen auf den Zusammenhang zwischen Cirrhose und Sarkom einerseits sowie Lebercarcinom andererseits hin und meinen, die Cirrhose sei die auslösende Ursache bei einer embryonalen Anlage dieser Geschulste. Sie erwähnen Saltykow, der diesen Standpunkt ebenfalls vertritt.

Die Ätiologie des primären Leberkrebses ist noch umstritten, und die verschiedenen Theorien gehen zwar von logischen Argumenten aus, entbehren aber z.Z. noch jeglicher eindeutigen Bestätigung. Rosenbuschs (195) Annahme, alle Carcinome der Leber gingen von undifferenzierten embryonalen Zellen aus, blieb nicht unwidersprochen. Kaufmann und Kettler (122b) gestehen den embryonalen, congenitalen Anlagen, also den Geschulstkeimen für das Kindesalter, eine nicht zu vernachlässigende Rolle zu. Für das primäre Leberzellcarcinom des Erwachsenenalters jedoch halten sie es für eine große Ausnahme. Rosenbusch (195) hat genauer folgende Vorstellung über Ursache und Entwicklung des Leberkrebses: Wie angedeutet, soll der Ausgangspunkt die embryonale Anlage sein. Der embryonale Zellkomplex sei mit isolierter, aufgestapelter potentieller Energie versehen, die infolge eines Reizes zu einer andersartigen Entwicklung dieses Zellkomplexes führen kann. Sind die Zellen in der Ausdifferenzierung schon etwas mehr vorangeschritten, müsse der zum entartenden Wachstum führende Reiz wesentlich stärker und chronisch sein als bei dem un- und weniger differenzierten Gewebe. Als derartige Reize werden die Cirrhosen, Häm siderosis und Echinococcuscyten genannt. Dabei soll ein uni- und auch multizentrisches Geschulstwachstum möglich sein. Die Differenzierungshöhe der embryonalen Zelleinschlüsse würde für das tumoröse Wachstum ausschlaggebend sein. Rosenbusch (195) führt daher

die rascher wachsenden Tumoren auf die entwicklungsgeschichtlich jüngeren Zelleinschlüsse zurück. Andriotakis und Cambylafka (7) stimmen mit Kaufmanns Meinung überein und wollen die im embryonalen Zustand eingeschlossenen Leberzellen als Ursache hauptsächlich für den primären Leberzellkrebs bei Kindern genannt wissen. Der gleiche Standpunkt wird unter anderem auch noch von Steiner (212), Stein (211) und Popper und Schäfer (183) eingenommen. An eine Umwandlung gutartiger Lebertumoren in ein Leberzellcarcinom glauben auch verschiedene Verfasser. Auch von Rosenbusch (105) 1926 werden fließende Übergänge von den Mischgeschwülsten zum Leberkrebs für möglich gehalten. Wenn man an die an anderer Stelle schon besprochenen bösartigen Embryonalgeschwülste denkt, z.B. an den schon mehrfach zitierten Fall von v. Albertini (3), kann man dieser Vermutung nur zustimmen. Zusammenhänge von Hyperplasie und auch Hypertrophie nach einer vorausgegangenen Atrophie bzw. Leberzelldegeneration mit einer nachfolgenden Adenombildung aus dem Regenerat werden von Henke und Lubarsch (102) angenommen. Weiterhin wird von ihnen die maligne Umwandlung des Adenoms in ein Leberzellcarcinom für durchaus denkbar gehalten. Die Verfasser schreiben, die Abgrenzung des Adenoms gegenüber der Hyperplasie einerseits und gegenüber dem Lebercarcinom andererseits sei somit nur willkürlich und künstlich. Köhn (125) erwähnt die Möglichkeit des Übergangs vom Adenom und auch vom Hamartom in ein Carcinom für das Kindesalter und daß es weiterhin keine Seltenheit sei, fließende Übergänge vor der Lebercirrhose über das Adenom zum echten Leberkrebs bei Erwachsenen zu sehen. Dies wird auch besonders von Kaufmann und Stuenkel (121) betont. Letztgenannte Autoren weisen auf die noch umstrittene Bedeutung der Parasiten für die Ätiologie des Leberkrebses hin. Fischer (69) nennt für die Cirrhose parasitaria das Schistosomum japonicum. Auf Grund dieser Cirrhose soll eine Leberkrebsentwicklung ebenfalls möglich sein. Dysgenetische Fehlbildungen werden wohl nicht zuletzt deswegen als Ursache für die Entwicklung des primären Leberzellcarcinoms angegeben, weil man, wie bereits ausführlicher dargestellt, diese malignen Tumoren bei Neugeborenen und Säuglingen gegenüber den anderen Kindergruppen auffällig häufig beobachtet hat und diese Altersgruppe mit einem hohen Prozentsatz im Kindesalter betroffen ist. Ganz allgemein wird der Lebercirrhose als Vorstufe des Leberzellcarcinoms besonders bei den Erwachsenen eine erhebliche Bedeutung zuerkannt und heute kaum noch bestritten. Die Feststellung von Maier (141) 1955: "Primäre Leberzellcarcinome im Kindesalter entwickeln sich fast immer aus der Lebercirrhose" scheint jedoch, untersucht man daraufhin das internationale Schrifttum, über das Ziel hinausschießen. Unter den von 1900 bis Anfang des Jahres 1961 bereits an anderer Stelle beschriebenen 144 Fällen sind insge-

samt 12 Fälle von primären Lebercarcinomen in Zusammenhang mit der Cirrhose zu finden. Hinzu kommen noch die zwei Fälle von Carcinomen des hepatocellulär-cholangischen Typs, bei denen ebenfalls eine Cirrhose beobachtet wurde. Sicher dürfte auch bei Kindern die Cirrhose in Kombination mit dem primären Leberkrebs noch etwas häufiger gefunden werden. Bedenkt man, daß auch nicht in allen Fällen nach dem Tode eine Autopsie durchgeführt wurde, so wäre gut denkbar, daß dabei noch einige Fälle mit Cirrhose übersehen worden sind, besonders dann, wenn der Tumor fast die gesamte Leber schon zerstört hatte und das übrige Gewebe weitestgehend von den Geschwulstzellen verdrängt worden ist. Außerdem ist es auch unverständlich, warum erst seit 1937 bei Kindern mit Lebergeschwülsten eine Cirrhose beobachtet wurde. Es liegt somit der Gedanke nahe, daß bei früheren Fällen der Cirrhose des Kindesalters keine Beachtung geschenkt wurde. Bloch u. a. (30) meinen, bei Kindern sei das primäre Carcinom der Leber selten mit einer Cirrhose kombiniert, und sie fanden unter 90 Fällen, die in der europäischen und amerikanischen Literatur veröffentlicht wurden, nur zwei solche Fälle mit Cirrhose. Für Erwachsene hingegen geben sie die Kombination in 87% der Fälle an. Die Mehrzahl der Untersucher fand bei Erwachsenen mit einem primären Leberkrebs in mehr als der Hälfte der Fälle eine Cirrhose. Bermann (22 u. 23) 67,2%, Köhn (125) 55%, W. Fischer (69) 66%. Für die ätiologischen und pathogenetischen Zusammenhänge ist aber die Fragestellung, wie oft eine Cirrhose carcinomatös umgewandelt wird, von größerer Bedeutung, und es zeigt sich, daß auch bei Erwachsenen nur ein Teil der Cirrhosekranken später einen Leberkrebs zeigt. Im Schrifttum findet man dazu folgende Angaben: W. Fischer (69) fand 1956 5 - 10% und Köhn (125) 1955 7%. Roth und Duncan (197) erwägen auch die sekundäre Entwicklung solcher Tumoren auf der Grundlage der Cirrhose, vertreten aber ebenfalls den Standpunkt, daß die Cirrhose bei kindlichen Tumoren keine große Rolle spiele. Ein enger Zusammenhang mit der Riesenzellhepatitis scheint den Autoren bei ihren geschilderten Fällen von Leberzellkrebs zu bestehen. Fajers und Mitarbeiter (67) berichten über ein Mädchen im Alter von 3 Jahren und 5 Monaten mit einem primären Leberzellkrebs und einer Riesenzellhepatitis. In McCriary's Bericht (52) ist ein 3jähriger Knabe mit einem Leberzellkrebs kombiniert mit Cirrhose erwähnt. Ein noch jüngeres Kind war von den eben schon genannten Autoren Roth und Duncan (197) in diesem Zusammenhang erwähnt worden. Es handelt sich um ein Mädchen, welches im Alter von 2 Jahren und 9 Monaten dem Leiden erlag. Dieses Kind war bereits im Alter von 5 Wochen an einer Riesenzellhepatitis erkrankt. Während im Alter von 6-7 Wochen bei der Laparoskopie kein Tumor gefunden wurde, zeigte

sich später bei der Sektion ein eindeutiges Leberzellcarcinom. Hamburger (96) hat einen derartigen Tumor mit beginnender Cirrhose bei einem 5jährigen Knaben gefunden, und 1940 beschreiben Wentz und Kato (234) bei einem 6jährigen Mädchen ein primäres Carcinom der Leber. Auch hier wurde eine Lebercirrhose beobachtet. Weitere Fälle von Lebercarcinom und gleichzeitiger Cirrhosebe-
fall wurden beschrieben: Martoni und Brillanti (145) sahen es bei einem 8jäh-
rigen Knaben, Maier (141) bei einem 11-jährigen Mädchen und Bloch und Chazan (30) bei einem 12jährigen Mädchen. Ein 13jähriges Mädchen wird von Caceres (39) erwähnt. Clathworthy u. a. (49) schildern ein Leberzellcarcinom mit postnekrotischer Cirrhose bei einem 14jährigen Mädchen, und Poujol (185) nennt einen 14 Jahre alten Knaben. Ein 15jähriger Knabe ist in Balasingham's Arbeit (12) erwähnt. Die zwei Fälle des hepato-cholangiocellulären Carcinoms, also vom gemischten Typus, mit Cirrhose sind von Packard und Palmer (173) und Kratkova und Masek (129) beschrieben worden. Letztere schildern den Krankheitsverlauf bei einem zuletzt 8jährigen Knaben, der zuvor an einer Riesen-
zellhepatitis mit nachfolgender Cirrhose und schließlich an dem Geschwulst-
leiden erkrankt war. Packard und Palmer (173) fanden diesen Tumortyp bei einem 2jährigen Knaben. Für die Ätiologie des primären Leberzellkrebses bei Erwachsenen wird der Cirrhose als Vor- und Zwischenstadium heute ohne weite-
res gebührende Bedeutung zuerkannt. Für Kinder werden diese Zusammenhän-
ge noch diskutiert. Wenn auch bei Kindern die Cirrhose in Kombination mit dem Carcinom der Leber wesentlich seltener zu finden ist, so scheinen doch auch hier ganz ähnliche Zusammenhänge zu bestehen, und ein Zusammen-
hang mit Riesenzellhepatitis muß offensichtlich ebenso als auslösender Faktor mit in Erwägung gezogen werden. Abschließend kann aber gesagt werden, daß heute noch viele Fragen betreffs der Ätiologie und Pathogenese ungeklärt sind und daß die Hypothesen und Theorien über die Tumorentstehung und -entwick-
lung nur Versuche zur Klärung dieses Problems darstellen.

ZUSAMMENFASSUNG

Wenn die primären Lebertumoren auch zu den außerordentlich seltenen Erkrankungen des Kindesalters gehören, so ist eine ausführlichere Bearbeitung dieses Themas doch gerechtfertigt, da die malignen Tumoren des Kindesalters ganz allgemein in den letzten Jahrzehnten in allen zivilisierten Ländern immer mehr an Bedeutung gewonnen haben, so daß sie, wie letzte Untersuchungen zeigten, hier bereits die zweite Stelle in der Todesursachenstatistik einnehmen. Die Frage, welche Rolle die primären Lebergeschwülste in diesem Zusammenhang spielen und welche klinischen Probleme sie aufwerfen, ist somit durchaus von Interesse. Bei der Durchsicht der Weltliteratur konnten 284 Fälle von primären Lebertumoren statistisch erfaßt werden. Dabei zeigte sich, daß die Malignome der Leber viermal häufiger vorkommen als die benignen Lebertumoren. Bemerkenswert ist weiterhin die Tatsache, wie häufig gerade Kinder im Alter bis zu 2 Jahren durch diese Tumorerkrankung belastet sind. Sie machen mehr als 50% in der statistischen Zusammenstellung aus. Im einzelnen wurde über die folgenden Lebergeschwülste ausführlicher referiert: Über das kavernöse Hämangiom 17 Fälle, das Leberzelladenom 6 Fälle, das Gallengangsadenom 5 Fälle, die embryonalen Mischgeschwülste 26 Fälle, das Sarkom der Leber 54 Fälle, das Leberzellcarcinom 169 Fälle, das gemischt-zellige Lebercarcinom 2 Fälle und über das Gallengangsarcinom 3 Fälle. Ergänzend wurde von einem Fall mit Cystenleber und von 2 Kindern mit Lebercysten berichtet.

Die kavernösen Hämangiome der Leber kommen im Kindesalter äußerst selten vor. 16 der 17 beschriebenen Fälle ereigneten sich bis zum Alter von 2 Jahren. Aussagen über eine Geschlechtswendigkeit konnten hier auf Grund der geringen Zahl und der ungenügenden Literaturangaben nicht gemacht werden. Über 5 Fälle von Gallengangsadenomen und 6 Leberzelladenomen wurde berichtet. Die Möglichkeit, daß derartige Geschwülste schon in der Foetalperiode entstehen, wurde erörtert. Eine frühzeitige, möglichst operative Behandlung ist zu fordern, da ein Übergang dieser Geschwülste in das entsprechende Carcinom sehr wahrscheinlich ist. Die Mischgeschwülste der Leber nehmen eine Zwischenstellung zwischen benignen und malignen Tumoren ein. Bei den 26 beschriebenen Fällen waren 24 der erkrankten Kinder bis zum Alter von 2 Jahren betroffen.

+ dabei wurde folgende Gliederung der Todesursachen vorgenommen:
1. Verkehrsunfälle, 2. bösartige Tumoren, 3. Infektionskrankheiten,
4. alle sonstigen Erkrankungen, die zum Tode führten.

Hinsichtlich der Geschlechtswendigkeit ergab sich auf Grund des vorliegenden Zahlengutes eine stärkere Belastung der Mädchen, die sich im Verhältnis Mädchen zu Knaben wie 5 : 3 ausgedrückt. Das Auftreten von Metastasen läßt auf jeden Fall eine bösartige Komponente dieser Tumorgruppe erkennen.

Die am häufigsten vorkommenden Lebertumoren des Säuglings- und Kindesalters sind ohne Zweifel die Leberzellcarcinome. In der Zeit von 1841 bis 1961 wurden unseres Wissens 169 Tumoren dieser Art beschrieben. Auffallend war wiederum, daß Kinder unter dem Alter von 2 Jahren in 54% der Fälle betroffen waren.

Bei 129 Fällen läßt die prozentuale Verteilung von 58% Knaben und 42% Mädchen keinen sicheren Rückschluß auf die Bevorzugung eines Geschlechtes zu. Es ist aber beachtenswert, daß die Knaben bis zum zweiten Lebensjahr doppelt so häufig belastet sind wie die Mädchen dieser Altersgruppe. Aus diesem Rahmen fallen lediglich die Leberzellcarcinome des Reifungsalters heraus, wo die Mädchen häufiger von diesem Leiden befallen sind. Eine extrahepatische Metastasierung fand sich in 39% der Fälle. Weiterhin fanden sich in den Literaturberichten 54 Fälle von Lebersarkomen des Kindesalters. Von diesen 54 Fällen entfallen auf das weibliche Geschlecht 21 und auf das männliche 22. Dabei war wiederum auffällig, daß die Vielzahl der Kinder in den ersten beiden Lebensjahren an diesem Geschwulstleiden erkrankte. Metastasen fanden sich in 33% der Fälle. Im Unterschied zu den Erwachsenen scheint die Lebercirrhose als ätiologischer Faktor beim Sarkom für das Kindesalter nicht in Frage zu kommen. Eine Entstehung dieser Malignome in der Foetalperiode ist anzunehmen, da 13 der Kinder im Alter von 36 Stunden bis zu 10 Wochen Träger des Tumors waren. Bei der Besprechung der Sarkome und Carcinome der Leber wurden Vergleiche zum Erwachsenenkrankengut gezogen. Wie wir aus dem eigenen Krankengut und der Literatur erschen konnten, ist die Diagnose sowohl von gutartigen als auch von bösartigen Tumoren fast immer mit erheblichen Schwierigkeiten verbunden. Einerseits liegt anamnestisch kein brauchbarer Hinweis vor, andererseits sind die Symptome, die dann klinisch erfaßt werden, fast ausschließlich uncharakteristisch. Die blutchemischen Untersuchungen und Leberfunktionsproben sind nicht spezifisch. Die Kinder fallen anfangs lediglich durch Schwäche, Blässe, Müdigkeit, Spielunlust, Appetitlosigkeit bzw. Trinkunlust auf. Oft findet man gleichzeitig ein aufgetriebenes Abdomen, was manchmal aber auch das einzigste Symptom sein kann. Meist findet man dann schon eine erhebliche Lebervergrößerung. Fast immer läßt sich eine Anämie und oft auch Fieber, meist subfebrile Temperaturen, feststellen. Ein Ikterus und ebenso ein Ascites wurden nur selten beobachtet.

An einen Lebertumor wurde leider selbst dann oft noch nicht gedacht, wenn eine Hepatosplenomegalie oder ein Ascites vorlag. Eine Speicherkrankheit, Leukämie, Hepatitis, Cirrhose und ein Wilms-tumor oder metastatische Lebergeschwülste sind differentialdiagnostisch immer wieder in Betracht zu ziehen. Oftmals kann die Diagnose erst endgültig durch das bei einer Probeexcision entnommene Material histologisch gesichert werden. Selbst hierbei können diagnostische Schwierigkeiten auftreten und Fehler unterlaufen. Dieser Tatbestand wurde an Beispielen in den entsprechenden Kapiteln deutlich herausgestellt. Auf die Blutungsgefahren, insbesondere beim kavernösen Hämangiom im Zusammenhang mit der Probeexcision und die entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen wurde hingewiesen. Leider war meist das Tumorleiden, ehe es diagnostiziert wurde, schon so weit fortgeschritten, daß eine Heilung nicht mehr möglich war. Die Schwierigkeiten der Diagnostik zeigen sich auch darin, daß von den 284 Fällen in nur 79 Fällen die Diagnose klinisch primär richtig gestellt werden konnte.

Eine erfolgreiche Therapie war nur in wenigen Fällen zu erzielen. Beschränkt sich die Geschwulst auf einen Leberlappen und lassen sich klinisch keine Metastasen in anderen Organen nachweisen, so ist eine Lobektomie oder Teilresection angezeigt. Die operative Behandlung steht den strahlentherapeutischen Maßnahmen und der Gabe von Zytostatika gegenüber augenblicklich noch im Vordergrund. Kann eine operative Entfernung des Tumors nicht erfolgen, ist die Prognose aber sehr ungünstig, und als letzter Versuch bleibt eine strahlentherapeutische Behandlung. Vom Auftreten der ersten Symptome an nahmen die Lebergeschwulsterkrankungen von wenigen Ausnahmen abgesehen eine rasche Entwicklung und führten innerhalb weniger Monate zum Tode. Die durchschnittliche Lebensdauer betrug von diesem Zeitpunkt an bei den unbehandelten Malignomen nicht mehr als 4 Monate.

Außer der statistischen Zusammenstellung und der Erörterung der klinischen Probleme wurde über fünf Patienten mit Leberzellcarcinomen aus der Mainzer Universitätskinderklinik berichtet. Damit wurden insgesamt 289 Fälle von primären Lebergeschwülsten des Kindesalters in dieser Arbeit erfaßt. Abschließend wurden die Probleme der Ätiologie und Pathogenese dieser Lebergeschwülste diskutiert.

6. Kind: K.G. (Aufnahme-Nr. 2524/61)

Nach der vorläufigen Fertigstellung dieser Arbeit wurde in der Universitätskinderklinik Mainz noch ein Kind mit einem Tumor der Gallenwege erfaßt und behandelt. Da eine Mitteilung über das Vorkommen dieser Geschwulstform (Sarkoma botryoides) im Bereich der Gallenwege bei Kindern im Schrifttum unseres Wissens nicht vorliegt, soll hier noch ein Bericht darüber nachgetragen werden: Am 16. November 1961 wurde das 1 Jahr und 6 Monate alte Mädchen wegen des Verdachtes auf Hepatitis mit Ikterus in die Klinik eingewiesen. Nach der Anamnese bestand seit 5 Wochen Inappetenz, außerdem waren acholische Stühle aufgefallen. Der Ikterus hatte sich sehr rasch in den beiden letzten Wochen vor der Aufnahme ausgebildet. Die klinische Untersuchung ergab eine starke Lebervergrößerung bis ins kleine Becken, eine Hyperbilirubinämie bis 14,5 mg% bei starkem Überwiegen des direkten Bilirubins, einen SGOT-Wert von 223 Einheiten und einen SGPT-Wert von 104 Einheiten. Die Bilirubinausscheidung im Urin war stark vermehrt. Der Serum-Cholesterinwert lag bei 930 mg%. Die BSG betrug 107/136 mm n.W. Das Pyelogramm deckte keine Verdrängung oder Verformung der Nieren bzw. des Nierenbeckens auf. Die Kontrastdarstellung der Gallenwege ergab keine röntgenologisch nachweisbare Ausscheidung bzw. Füllung. Eine zunächst vorgenommene Behandlung mit Antibiotika und Corticoiden führte zu keinem Ergebnis. Aus diesem Grunde wurde am 7.12.1961 wegen des Verschlúßikterus zur weiteren Klärung der Diagnose eine Laparotomiedurchgeführt. Dabei erwies sich der Choledochus extrem vergrößert und prall gefüllt. Bei seiner Eröffnung zeigte sich, daß er von gallertartigen, traubenförmigen Tumormassen völlig gefüllt war, die sich histologisch als Sarkoma botryoides erwiesen. Die vergrößerte und gestaute Gallenblase enthielt nur ein helles Sekret. Nach möglichst weitgehender Ausräumung des Tumors aus den Gallenwegen und dem Einlegen eines T-Drains kam es zunächst unter der Drainage zu einem guten Gallenabfluß und einem Rückgang des Ikterus, sowie einem Abfall der Serumbilirubin-Werte auf 1,7 mg%. Gleichzeitig fiel der SGOT-Wert auf 55 Einheiten und der SGPT-Wert auf 29 Einheiten ab.

4 Wochen nach der Operation bildete sich jedoch der Ikterus erneut wieder stärker aus und der Gallenabfluß kam zum Erliegen. Eine neuerliche Operation am 27.1.1962 ergab, daß der Tumor stark nachgewachsen war und in zunehmendem Maße die intrahepatischen Gallenwege blockierte. Dennoch kam es nach der Operation zunächst zu einer kurzfristigen Besserung und Rückbildung der Stauungserscheinung, doch setzte 14 Tage später ein rascher Verfall bei Zunahme der Gelbsucht ein. Die Sektion zeigte, daß die Leber völlig von dem

Tumor durchsetzt war und im übrigen eine beginnende Cirrhose bot. Außerdem fanden sich Tumormetastasen im Peritoneum und im Bereich der Lymphbahnen des Abdomens bzw. im Bereich der Excavatio vesico-uterina.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Acland u. Dudegon Lancet 1902/1310
2. Affleck, T. 1875; zit.n.Steiner; 1938 (212)
3. v. Albertini, A. Hist. Geschwulstdiag. Thieme-Stuttgart 130-147; 1955
4. Albrecht, E. Verh. d. dtsch. path. Ges. 7, 153; 1904
5. Albrecht, E. Frankf. Ztschr. Path. 1, 221; 1907
6. Allison, R. M. u. Willis, R. A. J. Path. London 72 (1), 155; July 1956
7. Andriotakis, C. N. u. Cambylafka, M. J. Presse med. 55, 263; April 1947
8. Arnold, F. 1890; zit.n.Herxheimer 1930 (106)
9. Arrizoni, C. 1925; zit.n.Steiner 1938 (212)
10. Axtell 1894; zit.n.Herxheimer 1930 (106)
11. Baggenstoß, A. H. Pediatrics 25; 191; Febr. 1960
12. Balasingham 1938; zit.n.Bigelow u. Wright 1953 (25)
13. Bartelena, R. Lattente 27, 443; 1956
14. Basso, Erasmo Clin. pediat. Jg. 6, H. 3; 143; 1924
15. Baumann u. Fobers 1904; zit.n.Herxheimer 1930 (106)
16. Behrendt, H. Kinderärztl. Prax. 2, 363, 1931
17. Beljavsky, S. Z. Pediatr. 1, 192; 1940
18. Benson, R. P. South Afr. M. J. 32 (34), 845; 23. Aug. 1958
19. Benze, B. Zbl. Chir. 84 (9); 28. Febr. 1959
20. Berezin, S. W., Sharnhoff, J. G. u. Stein, J. D. New Engl. J. Med. 238, 906; June 24, 1948
21. Berghing 1900; zit.n.Herxheimer 1930 (106)
22. Berman, C. Primary Carcinoma of the liver. (London) H. K. Lewis u. Co. Ltd. 1951
23. Betman, C. Schweiz. Z. Path. u. Bakter. 18, 598; 1955
24. Beynon, A. E. Lancet 2, 528; Oct. 2, 1948
25. Bigelow, N. H. u. Wright, A. W. Cancer 6, 170; Jan. 1953
26. Birch-Hirschfeld 1878; zit.n.Steiner 1938 (212) u. Rosenbusch 1926 (195)
27. Bittner Wien. Klin. Wschr. I, 223; 1934
28. Blauel, J. Monatsschr. f. Kinderh. 91, 345; 1942
29. Blaxland, Levick u. Rubic, J. Zbl. d. Kinderkl. S. 305, 1953
30. Bloch, H. u. Chazan, S. Arch. pediat. 73, 89; March 1956

31. Bohn, H. 1885; zit.n.Steiner 1938 (212)
32. Bondy 1911; zit.n.Kunstadter 1933 (131)
33. Bonome, A. 1903; zit.n.Steiner 1938 (212)
34. Bossowsky, F. 1903; zit.n.Herxheimer 1930 (106)
35. Bridel, P. 1925; zit.n.Steiner 1938 (212)
36. Brüchanow 1899; zit.n.Kunstadter 1933 (131)
37. Bruni, R. Minerva pediatri. 8, 1348; 1956
38. Burt, S.S. 1903; zit.n.Steiner 1938 (212)
39. Caceras, Mosquera Arch.argent.Pediatr. 40, 172; 1953
40. Candea, A. Dtsch.Ztschr.f.Chir. 178, 423; 1923
41. Cantele, J. 1931; zit.n.Steiner 1938 (212)
42. Carmichael u. Wade 1907; zit.n.Herxheimer 1930 (131)
43. Castle 1914; zit.n.Steiner 1938 (212) u. Wilens 1938 (241) u. Rosenbusch 1926 (195)
44. Caussade, L., Neimann, N. u. Tridon, P. Arch.franç.pediat. 11, 514; 1954
45. Charlas, R. u. Laraki 1956; zit.n.Zbl.d.Kinderkl. 1957
46. Chavasse 1901; zit.n.Herxheimer 1930 (106)
47. Chervinsky 1885; zit.n.Kunstadter 1933 (131)
48. Christopherson, M. u. Collier, S. Cancer N.Y. 6, 853; 1953
49. Clathworthy, Hw. Jr., Boles, E.T. Jr. u. Newton, W.A. Arch.Dis.Child. 35, 22; Feb. 1960
50. Condat Arch.de med.d.enf. 25, 293; May 1923
51. Condat, J., Gadrat, J. u. Lassere, J. Arch.de med.d.end. 40, 521; Aug. 1937
52. Creary Mc., T.W. Pennsylvania M.J. 40, 630; May 1937
53. Dansie Lancet 203 V, 228; 1922
54. Debré, R., Mozziconacci, P., Habib, E. u. Habib, R. Arch.franç.pediat. 11, 1013; 1954
55. Della Vecchia 1904; zit.n.Herxheimer 1930 (106)
56. Dellile, A., Ferré, M. u. Porge, F. Bull.Soc.Pediatr. Paris 32, 500; 1934
57. Deschamps, M.E. 1885; zit.n.Steiner 1938 (212)
58. Dibbelt, W. Diss.Greifwald 1903
59. Dougall Mac, R.A. u. Gatzimos, C.D. Cancer 10 (4), 678; July-Aug. 1957
60. Drummond, D.H. u. Tollmann, J.Pl. Am.J.Clin.Path. 9, 361; May 1939

61. Ducas, P. u. Albot, G. Arch. de med. enf. 36, 595; Okt. 1933
62. Edalid, Florencio Arch. argent. Pediatr. 3, 728; 1932
63. Edmondson, H. A. Amer. J. Dis. Childr. 91, 168; 1956
64. Engelhardt Dtsch. Arch. f. Klin. Med. Bd. 60, 607; 1898
65. Ernst, P. Verh. Dtsch. Path. Ges. 60, 232; 1912
66. Essbach, H. Paidopathologie (VEB Georg Thieme-Verlag Leipzig) S. 444 u. 448; 1961
67. Fajers, C. M., Falkmer, S. u. a. Acta pediat. (Upps.) 49, 96; Jan. 1960
68. Férre, M., Porge, F., Dellile, A. Bull. Soc. Pediatr. Paris 32, 500; 1934
69. Fischer, W. Handb. d. allg. Path. 6, Bd. III, 426 (Springer-Verlag); 1956
70. Florentin, P. u. Rauber, G. Zbl. d. Kinderkl. 1956
71. Foot, N. C. Amer. J. Path. 3, 653; 1927
72. Foote 1919; zit. n. Kunstadter 1933 (131)
73. Freeman, W. T. Lancet 2, 157; 1914
74. Friederici, L. Zbl. allg. Path. 88, 373; Mai 52
75. Frittibaldi u. G. de Chiara Pathologica 27, Nr. 526, 503; 1935
76. Froboese, C. Zbl. allg. Path. 89, 364; 1952
77. Fröhlich, T. 1917; zit. n. Steiner 1938 (212)
78. Fox u. Bartels 1928; zit. n. Steiner 1938 (212)
79. Fussel, M. H. u. Kelly 1895; zit. n. Steiner 1938 (212)
80. Ganelli, E. u. Predaroli, T. Pediatria Riv. 39, 1089; 1931
81. Gee, S. 1871; zit. n. Steiner 1938 (212)
82. Gierhake, F. W. Zbl. Path. 90, 323; 1953
83. Gjorup, E. 1935; zit. n. Steiner 1938 (212) u. Olesen 1957 (166)
84. Grawitz 1903; zit. n. Rosenbusch 1926 (195) u. Ducas u. Albot 1933 (61)
85. Gregow, M. 1954; zit. n. Huth 1958 (116)
86. Greinacher, J. Zieglers Beitr. z. Pathol. 111, 1; 1951
87a. v. Griffith 1918; zit. n. Steiner 1938 (212)
87b. Gross 1867; zit. n. Ducas u. Albot 1933 (61)
88. Gruttola di, G. Pediatr. 66, 238; 1958
89. Gödel Frankf. Ztschr. f. Pathol. 29, 388; 1923
90. Goodale 1930; zit. n. Kunstadter 1933 (131)
91. Gütern-Salisachs, L. u. a. Arch. pediatr. Farc. 4, 389; Jan./Feb. 54
92. Gutman, G. Frankf. Ztschr. f. Pathol. 52, 15; 1938

93. De Haan 1903; zit.n.Kunstadter 1933 (131)
94. Hagaman, G.K. Minnesota Med. 17, 40; Jan.1934
95. Hance, G.J. 1916; zit.n.Steiner 1938 (212)
96. Hamburger, H.J. Indian.J.Pediat. 5, 98; Apr. 1938
- 97a. Hamperl, H. Lehrb.d.allg.Path.u.path.Anat. (Springer-Verlag) S.290; 1960
- 97b. Handy u.Goldberg zit.n.Schmöger 1961 (202)
98. Hansen, A.E., Ziegler, M.R.
u. McQuarrie, J. J.Pediat.St.Louis 17, 9; July 1940
99. Harbitz u. Platou 1917; zit.n.Ducas u. Albot 1933 (61)
100. Hartz, P.H. u. v.d.Saar, A. Am.J.Clin.Path.15, 159; Apr.1945
101. Hendrick, J.G. J.Pediat. 32, 309; March 1948
102. Henke, F. u. Lubarsch, O. Handb.d.spez.Path.Anat.u.Hist. 5, I,
S.35, 800-820, 884-893, 912-920; 1930
1920; zit.n.Rosenbusch 1926 (195)
103. Henke zit.n.Schmöger 1961 (202)
104. Henson 1884; zit.n.Steiner 1938 (212)
105. Henschen, G.E. 1884; zit.n.Steiner 1938 (212)
106. Herxheimer, G. Handb.d.Path.Anat. v. Henke u.Lubarsch
E,1; 1930, S.912
107. Herzog 1918; zit.n.Rosenbusch 1926 (195) u.
Steiner 1938 (212)
108. Hewlett 1899; zit.n.Kunstadter 1933 (131)
109. Hippel, B. Virch.Arch.201, 326; 1910
110. v.Hippel, E. Virch.Arch. 123, 473; 1891
111. Hofmann, K. 1866; zit.n.Steiner 1938 (212)
112. Holt 1905; zit.n.Herxheimer 1930 (106)
113. Holt, L.E. Arch.Pediat. New York 71, 226; July 1954
- 114a. Henda 1913; zit.n.Rosenbusch 1926; (195)
- 114b. Horne 1957
115. Howard, William Allen J.Pediatr. 8, 588; 1956
116. Huth, E.F. Ärztl.Wochenschr. (Bln.) 13 (2), 990;
Nov.1958
117. Idzumi, G. Arch.Klin.Chir. 100, 1181; 1913
118. Jamieson, E.N. 1935; zit.n.Steiner 1938 (212)
119. Johan, B. Jahrb.f.Kinderhik. 97, 200; Feb.1922
120. Jungmichel, G. Ztschr.f.Kinderhik. Bd.48, 571; 1929
121. Kaufmann, E., Staemmler,
M. u. Wettler, H. Spez.Path.Anat.II (2) 1200; 1958
- 122a. Karsner, H. T. Arch.Int.Med. 8, 238; 1911

- 122b. Kettler, L.H. Spez.Path.Anat. II (2); 1958
- 123a. Kay u. Talbert Cancer 3, 307; 1950
- 123b. Kilfoy u. Terry 1929; zit.n.Steiner 1938 (212)
124. Koch, K. u. Bradford, J. A.M.A.J.Dis.Child. 98 (1), 86; July 1959
125. Köhn, K. Der prim.Leberkrebs (Springer-Verlag) 1-72; 1955
126. Köttgen, U. u. Wolf, M. Med.Klinik 1, 15; 1961
- 126a. Köttgen, U. Wien.Med.Wschr.38/39, S.784;1955
127. Kordenat, R.A. Am.J.Digest Dis.Nutrition 1, 60; March 1934
128. Kottmann 1872; zit.n.Steiner 1938 (212) u. Rosenbusch 1926 (195)
129. Kratkova, E. u. Ceskoslov.Onkologia Bratislava 3 (2), 128; Masêk, R. 1956
130. Krepler, P. u. Zischka, W. Österr.Z.Kinderhkl. 7, 313; 1952
131. Kunstadter, R.M. Am.J.Dis.Child. 46, 803; Oct. 1933
132. Lagos Garcia, Carlos Pensa.med.argent. Jg.10; 28, 711; 1924
133. Langmead 1912; zit.n.Beynon 1948 (24)
134. Leffers, I. Beitr.z.path.Anat.u.z.allg.Path. 105, 203; 1941
135. Leichtenstern, O. In: v.Ziemssens Handb.d.spez.path.Anat. u.Therapie 8, V, 315; 1878
136. Lendrop 1893; zit.n.Kunstadter 1933 (131) u. Nielsen 1951 (161)
137. Lewiss, D. 1887; zit.n.Steiner 1938 (212)
138. Lichtenstein 1879; zit.n.Ducas u.Albot 1933 (61)
139. Litman, S.N. u. Wells, A.H. Minnesota Med. St.Paul, 27, 731; Sept.1944
- 140a. Lubarsch, O. 1902; zit.n.Steiner 1938 (212)
- 140b. Macaupy u. Steward zit.n.Schmöger 1961 (202)
141. Maier, W. Z.Kinderhkl. 77, 422; 1955
142. Mair 1911; zit.n.Steiner 1938 (212)
143. Martischnig zit.n.Schmöger 1961 (202)
144. Martsching, E. Österr.Z.Kinderhkl.7, 253; 1951
145. Martoni, L. u.Brillanti, F. Clin.pediat.36, 3; Jan.1954
146. Mattirolò, G. 1905; zit.n.Steiner 1938 (212) u. Rosenbusch 1926 (195)
147. Michalow Arch.d.Kinderkl. Stuttgart 31, 291; 1901
148. Mieremet 1920; zit.n.Ducas u.Albot 1933 (61)
149. Mikula 1927; zit.n.Steiner 1938 (212)

150. Mikula u. Klein 1926; zit.n. Ducas u. Albot 1933 (C1)
151. Milne 1909; zit.n. Rosenbusch 1926 (195) u. Ducas u. Albot 1933 (61)
152. Miller u. Cleland 1906; zit.n. Steiner 1938
153. Minoi u. Saito 1911; zit.n. Ducas u. Albot 1933 (61)
154. Miralbell, R. u. a. Arch. pediatri. Barc. 4, 389; Jan./Feb. 1954
155. Misick 1878; zit.n. Allison u. Willis 1956 (6)
156. Muir zit.n. Henke u. Lubarsch 1930 (102)
157. Nakamura zit.n. Yamagiva 1911 (251)
158. Neff, F. C. 1927; zit.n. Steiner 1938 (212)
159. Neuberger u. Singer Frankf. Ztschr. f. Pathol. 35, 543; 1927
160. Nicolaysen, L. Norsk magaz. f. Jg. 85; Nr. 9, 719; 1924
161. Nielsen, O. S. Acta pediat. Almquist 40, 431; 1951
162. Nissel, W. Virch. Arch. 269, 446; 1928
163. Nobecourt, P. u. Ducas, P. Arch. de med. enf. 38, 605; Oct. 1935
164. Noeggereth 1854; zit.n. Steiner 1938 (212)
165. Ohta, T. u. Nishiuchi, J. J. Orient. Med. (Abstr. Sect.) 26, 84; May 1937
166. Olesen, H. Acta Path. 40 (2), 110; 1957
167. Olivier 1841; zit.n. Ducas u. Albot 1933 (61)
168. Ollivier, M. 1890; zit.n. Steiner 1938 (212)
169. Orzechowski 1927; zit.n. Kunstadter 1933 (131)
170. Osterlin, M. F. Univ. Hosp. Bull. Ann Arbor 7, 28; April 1941
171. Ostermann 1932; zit.n. Bigelow u. Wright 1953 (25)
- 172a. Pack u. Ariel zit.n. Essbach 1961 (66)
- 172b. Packard, G. B. u. Surgery, C. V. Mosby Co. St. Louis 15, Stevensan, A. W. 292; Feb. 1944
173. Packard, G. B. u. Palmer, H. D. Ann. Surg. 142, 214; Aug. 1955
174. Parker 1880; zit.n. Kunstadter 1933 (131)
- 175a. Patton 1948; zit.n. Kaufmann 1958 (121)
- 175b. Page La, C. P. 1912; zit.n. Steiner 1938 (212)
176. Peclard Med. inf. 42, 184; May 1935
177. Peiper, A. Jb. Kinderhkl. 75, 96; 1912
178. Pepper 1873; zit.n. Steiner 1938 (212) u. Holt 1954 (113)
179. Petrone, G. A. 1905; zit.n. Steiner 1938 (212) u. Rosenbusch 1926 (195)

180. Phillip, P. W. Jb. Kinderhkl. 68, III, Folge 18, 353, 1908
- 181a. Person 1932; zit. n. Steiner 1938 (212)
- 181b. Pirie, G. R. 1932; zit. n. Steiner 1938 (212)
182. Plaut, M. 1906; zit. n. Steiner 1938 (212)
183. Popper, Schäfer Die Leber (Thieme-Verlag) Stuttgart S. 676-714; 1961
184. Port 1902; zit. n. Herxheimer 1930 (106)
185. Poujol, G. 1924; zit. n. Steiner 1938 (212)
186. Pryles u. Heggenstedt zit. n. Schmöger 1961 (202)
187. Pye-Smith, P. H. 1880; zit. n. Rosenbusch 1926 (195) u. Steiner 1938 (212)
188. Ravitch, W. u. Wilkins, L. Pediatrics 9, 671; 1952
189. Rae, F. J. 1935; zit. n. Leffers 1941 (134)
190. Rehn, Weigert 1887; zit. n. Herxheimer 1930 (106)
191. Rewell, R. E. Arch. Dis. Child. London 32 (26), 159; 1957
192. Ribbert Dtsch. med. Wschr. 143; 1911
193. Roberts, W. 1867; zit. n. Steiner 1938 (212)
194. Rosenblatt, M. S. u. Northw. Med. Washington 45, 96; Feb. 1946
May, J. A.
195. Rosenbusch, H. Virch. Arch. 261, 326; 1926
- 196a. Rosenfield 1952; zit. n. Schmöger 1961 (202)
- 196b. Roth, F. Frankf. Ztschr. f. Path. (München) 52, 163; 1938
197. Roth, Du. Duncan, P. a. Cancer 8, 986; Sept./Oct. 1935
198. Ruggeri, R. G. Paediatrica Riv. 43, 1171; Oct. 1935
199. Salomone, P. Minerva pediatr. 5, 574; 1953
200. Sawyer, J. D. u. a. J. Pediat. 36, 508; Apr. 1950
201. Schlesinger, E. 1902; zit. n. Rosenbusch 1926 (195)
201. Schlesinger, E. 1902; zit. n. Rosenbusch 1926 (105) u. Steiner 1938 (212)
202. Schmöger, R. MMN (Materia Medica Nordmark) XIII. 5, 206; Apr. 1961 u. XIII. 6, 238, Mai 1961
- 203a. Schumann, H. D. Frankf. Ztschr. f. Path. (München) 55, 1; 1941
- 203b. Schweisguth zit. n. Fischer 1956 (69)
204. Schwenzer, E. Mschr. Kinderhkl. 103, 421; 1955
205. Sheehan 1930; zit. n. Allison u. Willis 1956 (6)
206. Shoster, R. G., Baggen- Pediatrics 25, 191; Feb. 1960
stoß, A. H. u. Hallenbeck, G. A.

207. Simonetti, Rina,
Contributi Clin.ed Igiene inf. 3, 701, 1928
208. Smith-Burt 1909; zit.n.Rosenbusch 1926 (195) u.
Leffers 1941 (134)
209. Smith 1928; zit.n. Ducas u.Albot 1933 (61)
210. Sotow, A.D. 1905; zit.n.Steiner 1938 (212)
211. Stein, Fr. Virch.Arch. 322, 145; 1952
212. Steiner, M.M. Am.J.Dis.Child. 55, 807; 1938
213. Stern 1915; zit.n.Kunstadter 1933 (131)
214. St.J.Kinderhosp. 1886; zit.n.Steiner 1938 (212)
215. Stobiziani 1940; zit.n.Schmöger 1961 (202)
216. Stol, J. Rozhl.Chir. 21, 18; 1953
217. Stolz, J. u.Bicard, P. Med.inf. 34, 80; March 1928
218. Stone, N.C. u.a. J.Pediat. 41, 578; Nov.1952
219. Stransky u.a. 1948; zit.n.Schmöger 1961 (202)
220. Stranz, H. (1913) Handb.d.spez.Path.Anat. V (1) S.294,
S.392; 1930
221. Spiegel 1930; zit.n.Holt 1954 (113)
222. Sullivan O, W.D. Am.J.Surg. 82, 295; Aug.1951
223. Sundlers, J. u.
van Gefflet, R. Ann.d.Anat.Path. 1, 403; 1956
224. Sweed, A. u. Weinberg, T. Am.J.Dis.Child. 80, 436; Sept.1950
225. Taillenos, J. 1930; zit.n.Steiner 1938 (212)
226. Takaidzumi, M. Gann (engl.) 16, 31; 1922
227. Tomlinson, W.T. u.
Wolff, E. Am.J.Clin.Path.12, 321; Juni 1942
228. Tomsykoski, A.J. u.
Stevens, R.C. J.Pediat. 43, 309; Sept.1953
229. Veeder u. Austin 1912; zit.n.Kunstadter 1933 (131)
230. Videbaeck zit.n.Nielsen 1951 (161)
231. Vu-Cong Hoe u.
Phan Dinh Tuan Nourrisson (Frankr.) 39, 248; Nov./Dez.
1951
232. Wast 1857; zit.n.Ducas u.Albot 1933 (61)
233. Weber, W. Diss.Kiel 1900, zit.n.Rosenbusch 1926
(195)
234. Webster 1938; zit.n.Bigelow u.Wright 1953 (25)
235. Wegelin, K. Virch.Arch. 179, 95; 1905
236. Weichselbaum 1886; zit.n.Ducas u.Albot 1933 (61)

237. Wentz, V.B. u. Kato, K. J. Pediat. St. Louis 17, 155; Aug. 1940
238. West, Charles 1865; zit. n. Steiner 1938 (212)
239. Wilbur u. a. 1944; zit. n. Bigelow u. Wright 1953 (25)
240. Wilderhofer 1859; zit. n. Steiner 1938 (212)
241. Wilens, G. Am. J. Dis. Child. 55, 792; Apr. 1938
242. Willis, R. A. 1948; zit. n. Bigelow u. Wright 1953 (25)
243. Willford, G. u.
Steinbridge, V. A. Am. J. Dis. Child. 80, 404; Sept. 1950
244. Williams 1953; zit. n. Allison u. Willis 1956 (6)
245. Windrath 1885; zit. n. Herxheimer 1930 (106)
246. Winters, R. W., Robinson,
S. J. u. Bates, G. Pediatrics 14, 117; 1954
247. Wood 1932; zit. n. Bigelow u. Wright 1953 (25)
248. Wollstein, M. 1919; zit. n. Steiner 1938 (212)
249. Wulff, H. E. 1878; zit. n. Rosenbusch 1926 (195) u. Stei-
ner 1938 (212)
250. Yamagiva, K. Virch. Arch. 206, 437; 1911
251. Yarbrough u. Erashwick Cancer (Philadelphia) 9, 848; 1956
252. Zamarani, V. Riv. de clin. padiatr. Bd. 25, H. 7, S. 456; 1929

Anmerkung zum Literaturverzeichnis:

Die nachstehend aufgeführten Literaturbeiträge über primäre Lebertumoren im Kindesalter konnten aus technischen Gründen bei der Bearbeitung des Themas nicht berücksichtigt werden und sollten der Vollständigkeit halber als Nachtrag dem Literaturverzeichnis beigelegt werden.

1. Liceagea, F. J. Semana med. 2: 1648; dec. 15; 1927
2. Renault, Cayala u.
Chevereau Bull. Soc. de pediat. de Paris 25: 845; Dec.
1927
3. Grenet, H. u. Mathieu, P. Bull. Soc. de pediat. de Paris 25: 345; June-
July 1927
4. Jorge, M. J. u.
Brachetto-Brian, D. Bol. y trab. de cir. de Buenos Aires 17: 926;
Sept. 20, 1933
5. Martin, P. Ann. med. chir. de l'Hôp. Sainte-Justine
Montreal 13: 115; May 1940
6. Platou, R. V. u. Hill, A. J. Lancet 62: 191; March 1942
7. Men nann, J. u. Raymond, N. J. Am. M. Women's A. 9: 250; Aug. 1954
8. Achterberg, H. G. Maanschr. Kindergenesk. 24: 118; April
1956 Du (holl.)

Herrn Oberarzt Professor Dr.med. F. Graser möchte ich für die Überlassung des Themas, für die wertvollen und kritisch-erziehenden Anregungen sowie die ständige verständnisvolle Hilfsbereitschaft meinen herzlichsten Dank aussprechen. Ebenso gilt mein Dank Herrn Oberarzt Professor Dr.med. Dr.rer.nat. W. Busanny-Caspari für die wesentlichen Hinweise und die hilfsbereite Beratung in den pathologisch-anatomischen Fragen dieses Themas.

LEBENS LAUF

Am 24. April 1935 wurde ich als Sohn des Schriftleiters Rolf Feller und seiner Ehefrau Elisabeth, geb. Rokohl, in Rastenberg/Thüringen geboren. Von 1942 bis 1950 besuchte ich die dortige Grundschule. Anschließend absolvierte ich die Oberschule in Buttstädt/Thüringen, wo ich im Sommer 1955 mein Abitur mit dem Prädikat "gut" ablegte. Im September 1955 wurde ich als Student der Medizin an der Martin Luther-Universität in Halle/S. immatrikuliert. Hier legte ich im Sommer 1956 das Vorphysikum ab. 1957 verließ ich meine mitteldeutsche Heimat und übersiedelte in die Bundesrepublik. Im Mai 1958 nahm ich mein Studium an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz wieder auf, wo ich am 22. Oktober 1959 mein Physikum an der Medizinischen Fakultät ablegte. Für das Staatsexamen nach dem Sommersemester 1962 habe ich mich bereits gemeldet.

Seit März 1961 bin ich verheiratet und habe ein Kind.

